SYNTHESEN MIT α-UNSUBSTITUIERTEN TETRAMSÄUREN

Hans Burghard

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0075

SYNTHESEN MIT α-UNSUBSTITUIERTEN TETRAMSÄUREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Hans Burghard
aus München

München, 10. Juli 1972

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. D. Stachel
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Th. Severin

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 11. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die Förderung dieser Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. Stachel meinen Dank aus.

Für ihre Mitarbeit danke ich Frau Waldschmidt, Frau Richter, Frau Stekker und Frau Krentl, sowie Frl. Villinger, Frl. Krauter und Herrn Seligmann.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ALLGEMEINER TEIL

1.	Einleitung		1
2.	γ-Antipyrylmethylentetramsäuren		3
3.	Knoevenagel- und Michael-Reaktionen		6
4.	Mannich-Reaktionen		14
5.	Hydrierungen		18
6.	Acylierungen und Formylierung		20
7.	Cyclisierungen		30
8.	Nitrosierung und Folgereaktionen		36
9.	Allgemeine Gesichtspunkte		39
	A.	Keto-Enol-Tautomerie	39
	B.	Sterische Verhältnisse	40
		a) γ-Benzylidengruppe	40
		b) Benzalazlacton	43
		c) α-Alkylidenpyrrolidin-2,4-dione	47
		d) 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren	47
	C.	Spektren der verschiedenen Tetramsäuretypen	49
		a) α-unsubstituierte und α-Alkyltetramsäuren	49
		b) α-Acyltetramsäuren und Derivate	52
		c) α-Alkylidenpyrrolidin-2,4-dione	54
	D.	Acidität der Tetramsäure	55

Seite

EXPERIMENTELLER TEIL

1. 2-Carbonylmethoxy-3-oxo-4-benzamido-5-(4-antipyryl)-pent-4-en-säuremethylester (6) 61

2. 1-Benzoyl-4-hydroxy-5-(4-antipyryl)-methylen-Δ^3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (8) 61

3. 4-Hydroxy-5-(4-antipyryl)-methylen-Δ^3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (9) 63

4. 5-(4-Antipyryl)-methylen-pyrrolidin-2,4-dion (10) 63

5. 3-Isopropyliden-5-(-antipyryl)-methylen-pyrrolidin-2,4-dion (11) 64

6. 3-Isopropyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (12) 64

7. 3-(1-p-Nitrophenyl)-äthyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (13) 65

8. 3-Cyclopentyliden-5-benzyliden-pyrrodlidin-2,4-dion (14) 65

9. 3-(1-Styryl)-äthyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (15) 65

10. 3-Cinnamyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (16) 66

11. 3-p-Dimethylaminobenzyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (17) 66

12. 3-p-Methoxybenzyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (18) 67

13. 3-(Indol-3-methinyl)-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (19) 67

14. 3-p-Nitrobenzyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (20) 68

15. 3-o-Nitrobenzyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (21) 68

16. 3,5-Benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (22) 68

17. 3,3'-(2-Nitrobenzyliden)-bis(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (23) 69

18. 3,3'-Benzyliden-bis-(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (24) 69

19. Hydrochlorid von 3,3'-(4-pyridyl)-methylen-bis(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (25) 70

20. Hydrochlorid von 3,3'-(3-pyridyl)-methylen-bis-(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (26) 70

21. 3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (27) 71

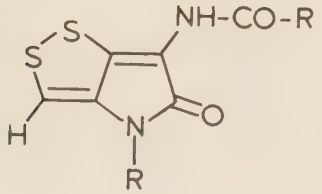
22. 3,3'-Äthyliden-bis-(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (28) 71

Seite

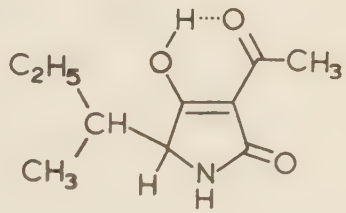
23. Bis-(2-oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-yl)-essigsäure (29) 72
24. Bis-(2-oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-yl)-essigsäure-methylester (30) 72
25. 3-(1-p-Nitrophenyl-3-dimethylamino-prop-2-en-1-yliden)-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (31) 73
26. 3-(2-hydroxy-1-naphtyl)-methyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (32) 73
27. 3-(1-Hydroxy-2-trichlor-äthyl)-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (33) 74
28. Hydrochlorid von 3-Methylaminomethyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (34) 74
29. 3-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (35) 75
30. 3-Piperidinomethyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (36) 75
31. 3-(4-Hydroxy-cumarin-3-yl)-methyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (37) 75
32. 5-(-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-yl)-methylenbarbitursäure (38) 76
33. (2-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-yl)-methyl-acetamido-malonsäure-diäthylester (39) 77
34. 3-Isopropyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (40) 77
35. 3-Benzyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (41) 78
36. 1-Phenyl-5-aza-6-benzyliden-spiro-[2,4]-heptan-4,7-dion (42) 78
37. 4-Acetoxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (43) 79
38. 4-Propionyloxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (44) 79
39. 3-Acetyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (45) 79
40. 3-Propionyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (46) 80
41. 3-(1-(Hydroxy-3-oxo-but-1-en-1-yl)-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (47) 80
42. 2-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (48) 81

1. EINLEITUNG

Tetramsäure-Strukturen finden sich in einer Anzahl interessanter Naturstoffe. So besitzen Antibiotica vom Typ 1 (Thiolutin, Holomycin, Aureothrycin u. a.) diesen Ring[1)]. Einige dieser Substanzen wirken hemmend auf menschliche Adenocarcinome.



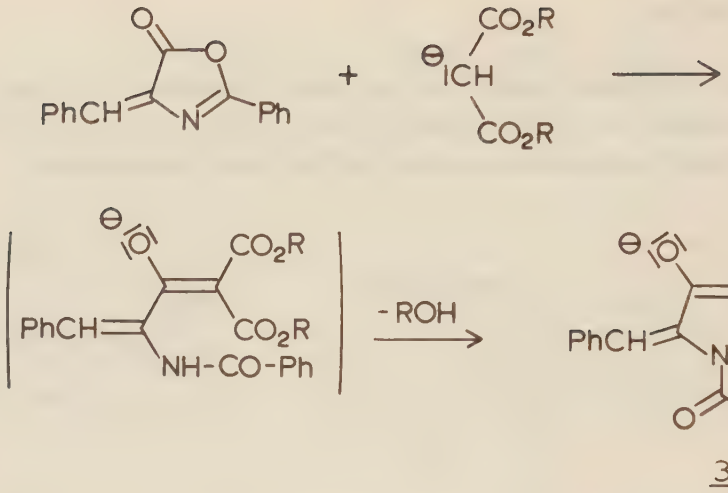
1



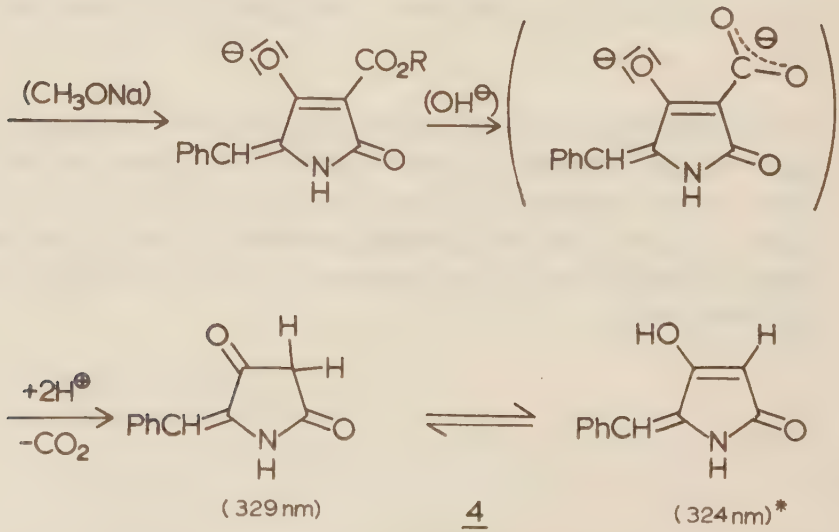
2

Als weiteres Beispiel sei die Tenuazonsäure 2 genannt[1, 2)]. Außer ihrer Bedeutung als Antibioticum verlängert und erhöht 2 die Ausschüttung von Interferon bei Mäusen, denen Bacterien- oder Virenendotoxin injiziert wurde[3)]. Gerade die Interferonforschung steht heute im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses.

Die skizzierte Bedeutung dieser Verbindungsklasse veranlaßte K. K. Harigel 1967, nach einem allgemeinen Syntheseweg für die relativ schwer zugänglichen und daher nur in wenigen Derivaten bekannten 5-Alkylidentetramsäuren zu suchen[4)]. Er fand ihn in der Acylierung von CH-Aciden mit ungesättigten Azlactonen. Ein Beispiel dafür ist die Umsetzung von Benzalazlacton mit Kaliummalonester, die zu 3, dem Anion der N-Benzoyltetramsäure führt.



Aus 3 läßt sich die Benzoylgruppe einfach abspalten. Nach Esterverseifung kommt man zur α-unsubstituierten Tetramsäure 4.



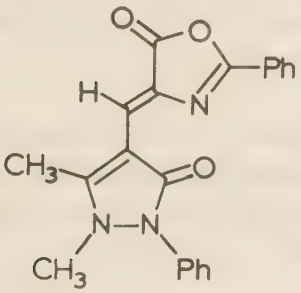
*) Die Spektraldaten in dieser Arbeit beziehen sich, soweit nichts anderes angegeben ist, bei den UV-Spektren auf methanolische Lösungen, bei den NMR-Spektren auf DMSO-d_6-Lösungen und bei den IR-Spektren auf KBr-Preßlinge.

In Harigels Arbeit wurde versucht, die Möglichkeiten und Grenzen der neuen Synthese grob abzustecken. Umsetzungen mit den neuen Substanzen sind kaum beschrieben. Aufgabe der vorliegenden Arbeit waren weiterführende Untersuchungen mit dem Ziel, einen Überblick über das Reaktionsverhalten derartiger ungesättigter Tetramsäuren zu erhalten. Ausgangsverbindungen sollten die α-unsubstituierten Tetramsäuren mit γ-Benzyliden oder γ-Antipyrylmethylen-Gruppe (4 bzw. 9) sein.

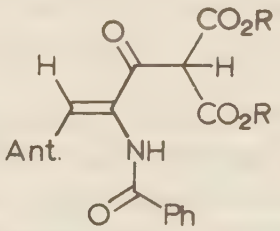
2. γ-Antipyrylmethylentetramsäuren

Zunächst wurde geprüft, ob die bisher unbekannte Tetramsäure 10 auf dem gleichen Weg wie 4 hergestellt werden kann. Das dazu notwendige Azlacton 5 wurde von Isoo Ito[5] beschrieben.

Beim Erhitzen von 5 mit Kaliummalonester mit t-Butanol/Dimethoxyäthan ging das Azlacton in wenigen Minuten in Lösung. Unmittelbar darauf begann das Salz von 6 auszufallen.



5



(348 nm)

6

Im NMR-Spektrum von 6 (Abb. 1) erscheinen die Signale der beiden Methylgruppen des Antipyrylrings bei δ 3,2 (-N-CH_3) und δ 2,3, die der Methoxylgruppen als Singulett bei δ 3,7. Die Absorption bei δ 5,0 (langsamer Austausch mit D_2O) und δ 6,6 sind dem Methinproton bzw. dem Vinylproton zuzuordnen.

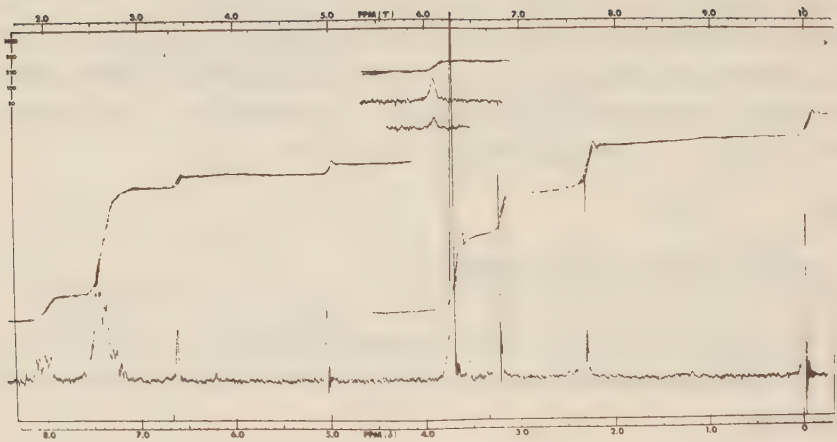
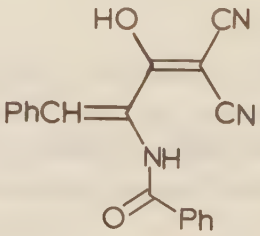


Abb. 1: NMR-Spektrum von 6 in $CDCl_3$

Demnach liegt 6 in $CDCl_3$ weitgehend in der Ketoform vor. In DMSO-d_6 ist NMR-spektrometrisch ebenfalls kein Enol festzustellen. Die rotbraune $FeCl_3$-Reaktion in MeOH könnte auch vom Antipyryl-Rest herrühren.

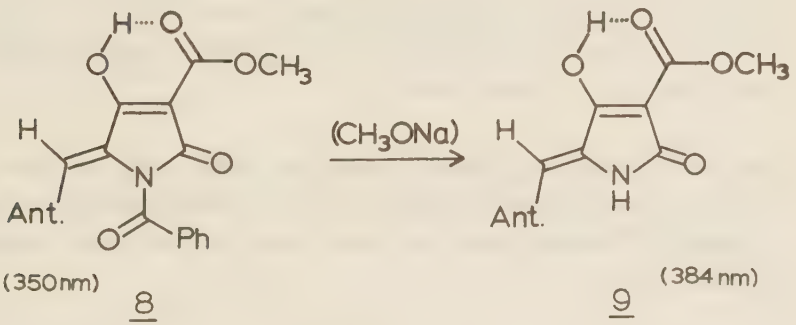
Daß 6 im Gegensatz zu dem strukturell ähnlichen 7 (aus Benzalazlacton (3) und Kalium-malodinitril)[6] nicht in der Enolform vorliegt, hat sterische Gründe: die Gruppenhäufung in 6 ist so groß, daß Enolisierung zur starken Behinderung des Esterrestes durch die Benzamidogruppe führen müßte.



7

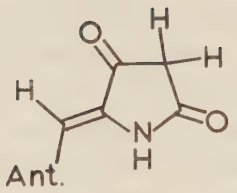
Den Antipyrylrest in 6 formulieren wir cis-ständig zur Benzamidogruppe, weil diese Konfiguration durch das Azlacton 5 bereits festgelegt ist; ein trans-ständiger Antipyrylrest im Azlacton 5 wäre durch die Lactoncarbonylgruppe stark behindert (vgl. S. 45) Nach dem Modell von 6 kann man sich vorstellen, daß durch die Benzamidogruppe auch eine stärkere Mesomeriebeteiligung des Antipyrylrestes verhindert wird. Durch ausgeprägte sterische Hinderung dürfte der Pyrazolonring aus der Ebene des konjugierten Systems herausgedreht angeordnet sein. Dies wird durch die gegenüber Antipyrin kaum verschobenen Signale für die C- und N-Methylgruppen im NMR-Spektrum gestützt[7]. Auch bei den folgenden Verbindungen 8 - 11 dürfte der Antipyrylrest gegen das weitgehend ebene Restmolekül verdreht sein, da sowohl die Benzamidogruppe als auch der Lactamwasserstoff sterisch hindern.

Erhitzt man das Kaliumsalz von 6 in Dimethoxyäthan, so erhält man unter Methanolabspaltung und Cyclisierung die Tetramsäure 8, die sich mit Methylat leicht zu 9 entbenzoylieren läßt. 8 und 9 geben $FeCl_3$-Reaktion und liegen ausschließlich in den chelatisierten Enolformen vor, wie aus den NMR- und IR-Spektren hervorgeht.



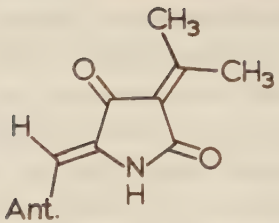
8 9

In 5 %iger Kalilauge läßt sich die Estergruppe von 9 verseifen; die Säure decarboxyliert spontan zu 10.



(361 nm)

10



(263, 326 nm)

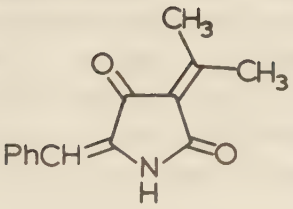
11

Schwierigkeiten machte jedoch die Isolierung, da die Substanz in Wasser gut löslich ist - der Antipyrylrest wirkt lösungsvermittelnd - und unter Rotfärbung mit sich selbst reagiert. Dem kann durch starkes Ansäuern begegnet werden. Dadurch wird die Dissoziation von 10 zurückgedrängt und die Kondensationsreaktion, bei der offenbar Anionen eine Rolle spielen, weitgehend unterbunden. Aber auch dann wird 10 durch Ausschütteln mit $CHCl_3$ nur bei schnellem Arbeiten in genügender Reinheit gewonnen. In $CDCl_3$ liegt 10, wie das NMR-Spektrum zeigt, ausschließlich in der Ketoform vor. Die CH-aciden Wasserstoffatome werden durch D_2O-Zugabe rasch ausgetauscht. Mit Aceton kondensiert 10 bereitwillig zu 11.

Diese Ergebnisse ließen 10 wegen der schlechten Zugänglichkeit und seiner geringen Beständigkeit als Ausgangsverbindung für umfangreichere Untersuchungen ungeeignet erscheinen. Im folgenden gingen wir von der bequem herzustellenden γ-Benzylidentetramsäure 4 aus.

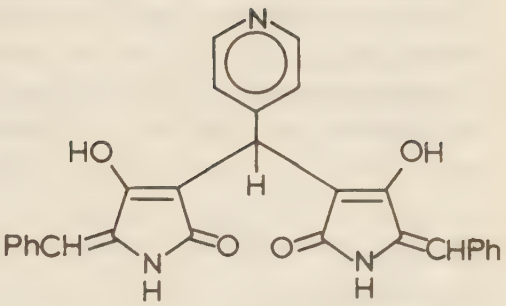
3. Knoevenagel- und Michael-Reaktion

4 läßt sich wie 10 mit Aceton kondensieren. Der fast quantitative Verlauf der Umsetzung zu 12 veranlaßte uns zu weiteren Knoevenagel-Reaktionen. Während mit Aceton unter allen Bedingungen nur 12 gebildet wurde, ließ sich Pyridin-4-aldehyd unabhängig von den Mengenverhältnissen nur zur 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäure (25) umsetzen.



(290 nm)

12



25 (323 nm)

Diese Resultate bewogen uns zu weiteren Versuchen mit dem Ziel, zu verläßlichen Voraussagen über die zu erwartenden Reaktionsprodukte zu kommen. Dies interessierte umso mehr, als unseres Wissens keine systematischen Untersuchungen darüber vorliegen, welche Carbonylaktiven nur eine Aldolkondensation eingehen, und welche dazu neigen, Produkte wie 25 bis 30 zu bilden. Die Versuchsergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

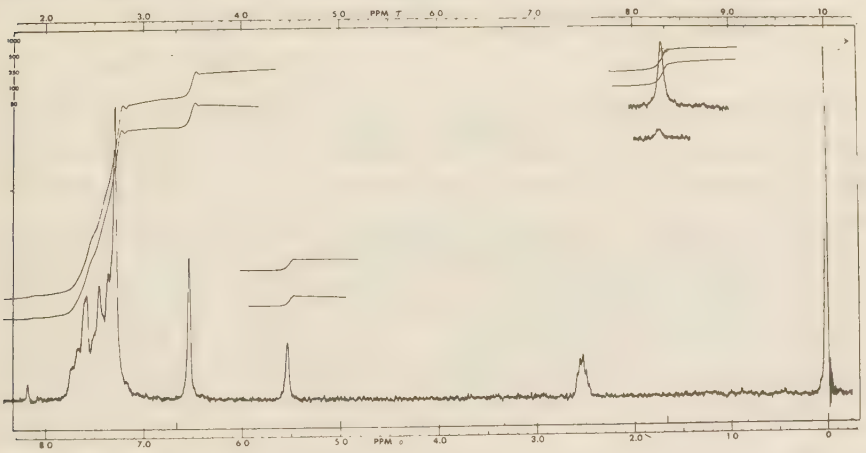
Tabelle 1: Kondensationsprodukte von Carbonylverbindungen mit 4

Carbonylkomponente	Aldolkondensate		Michael-Addukte	
Aceton	+	(12)	-	
p-Nitroacetonphenon	+	(13)	-	
Cyclopentanon	+	(14)	-	
Benzalaceton	+	(15)	-	
Zimtaldehyd	+	(16)	-	
p-Dimethylaminobenzaldehyd	+	(17)	-	
p-Methoxybenzaldehyd	+	(18)	-	
Indol-3-carbaldehyd	+	(19)	-	
p-Nitrobenzaldehyd	+	(20)	+)	
o-Nitrobenzaldehyd	+	(21)	+	(23)
Benzaldehyd	+	(22)	+	(24)
Pyridin 4-aldehyd	-		+	(25)
Nicotinaldehyd	-		+	(26)
Paraformaldehyd	-		+	(27)
Paraldehyd	-		+	(28)
Glyoxylsäure	-		+	(29)
Dimethoxyessigsäuremethylester	-		+	(30)

+) Hier wurde kein Versuch zur Herstellung der 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäure unternommen.

Die 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren 25 - 30 bilden sich auch bei Einsatz eines wechselnden Überschusses an Carbonylverbindung; ebenso entstehen die α-Alkylidenverbindungen 12 - 20 unabhängig vom Mengenverhältnis der Komponenten. Lediglich von o-Nitrobenzaldehyd und Benzaldehyd können beide Produkte erhalten werden, wobei die Reaktion, je nach eingesetzter Menge der Carbonylkomponente, quantitativ in die eine oder andere Richtung gelenkt werden kann. Setzt man jedoch einen Überschuß an 4 ein, so entsteht Anhydrotetramsäure (77), die später näher besprochen wird (s. S.41), neben wechselnden Mengen harziger Produkte.

Ein für die 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren repräsentatives NMR-Spektrum zeigt Abb. 2.

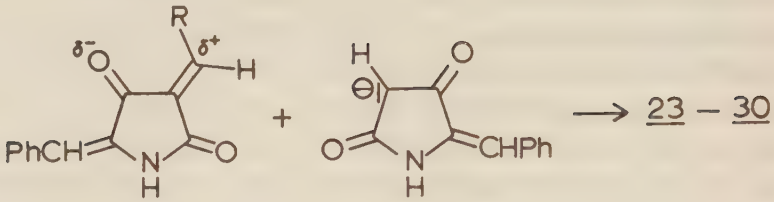


Außer den Signalen für die Vinylprotonen bei δ 6,5 (2H) und für das Methinproton bei δ 5,5 (1H) erscheint bei δ 10,0 das Signal der Lactamprotonen (2H). Die Absorption der OH-Gruppen ist dagegen wegen ihrer hohen Austauschgeschwindigkeit nicht zu sehen.

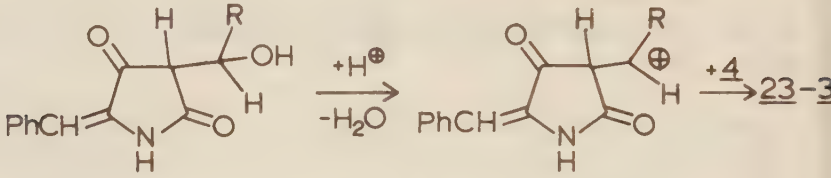
Zwei Wege sind denkbar, auf welchen sich die 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren (23 - 30) bilden können:

a) intermediäres Knoevenagel-Produkt reagiert mit weiterer Tetramsäure im Sinne

einer Michael-Addition:



b) intermediäres Aldol kondensiert mit weiterer Tetramsäure:

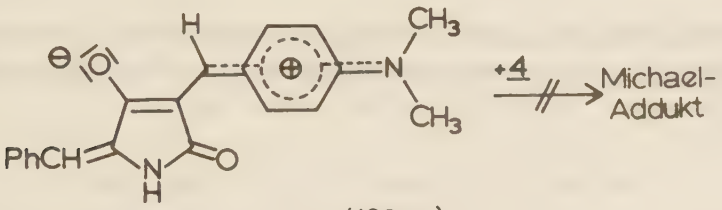


Zur Überprüfung eignet sich die Umsetzung von 4 mit o-Nitrobenzaldehyd, da hier beide Produkte (21 und 23) erhalten werden können. Die α-Alkylidenverbindung 21 läßt sich in Gegenwart von Ammoniumacetat/Eisessig mit 4 zur 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäure umsetzen. Dies gelingt allerdings nur, wenn 21, heiß gelöst, langsam zur CH-Aciden bzw. deren Anion gegeben wird. Auf diese Weise liegt die Tetramsäure (4) während der Reaktion stets im Überschuß vor. Erhitzt man dagegen eine Lösung von 21 und 4 im Mol-Verhältnis 1 : 1, so erhält man nur harzige Produkte (Wahrscheinlich durch Polymerisation der α,ß-ungesättigten Carbonylverbindung 21). Diese Befunde passen sehr gut zum Reaktionsschema a), nach welchem intermediäres Knoevenagel-Produkt gleichfalls mit überschüssigem 4 weiterreagiert.

Der Reaktionsweg b) ist dagegen unwahrscheinlich, weil sich weder Phenylpropanol-(1) noch 1-(4-Antipyryl)-trichloräthanol unter den angegebenen Bedingungen mit 4 umsetzen ließen. Anscheinend sind Alkylierungen der α-Position von 4 auf solche Weise nicht leicht durchführbar. Im übrigen sollten bei diesem Mechanismus stärkere Säuren die Bildung der Bis-tetramsäuren fördern. Tatsächlich führte jedoch die Umsetzung der Tetramsäure 4 mit Benzaldehyd oder o-Nitrobenzaldehyd im Mol-Verhältnis 2 : 1 zu Gemischen von 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren und den Knoevenagel-Produkten, wenn Chlorwasserstoff/Eisessig zur Kondensation verwandt wurde.

Zur Beantwortung der interessierenden Frage, wann die Aldolkondensate und wann die 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren zu erwarten sind, kann aus den Befunden gefolgert werden:

Es bilden sich zunächst Knoevenagel-Produkte. Ihre Weiterreaktion hängt davon ab, ob durch Mesomerie der α-Alkylidengruppen mit dem Lactamring eine ausreichende Stabilität gewährleistet ist oder nicht. Die Verbindungen 16 bis 19 bilden wegen ihrer ausgeprägten Mesomeriestabilisierung keine Michael-Addukte, da diese Folgereaktion energetisch unattraktiv ist.



17

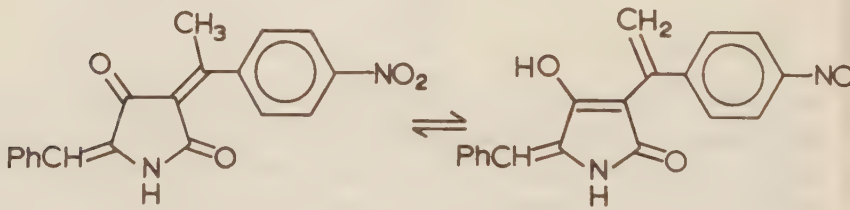
Der Phenyl-, Nitrophenyl- und Pyridyl-Rest sind hingegen in abnehmendem Maße zu einer Mesomerie mit den Carbonylgruppen des Fünfringes befähigt. Es ist deshalb nicht erstaunlich, daß abhängig von den Mengenverhältnissen mit Benzaldehyd bzw. Nitrobenzaldehyd das Aldolkondensat oder Michael-Addukt erhalten wird, während sich mit Pyridinaldehyden unabhängig von den Äquivalenten nur noch 25 und 26 bilden können.

Bei den intermediären Knoevenagel-Produkten von 27 - 30 fehlen mesomeriefähige Substituenten in der α-Alkylidengruppe; die nicht isolierbaren Aldolkondensate reagieren deshalb als "einfache" α, ß-ungesättigte Carbonylverbindungen nach Michael weiter.

Verschiedenartiger sind die Verhältnisse bei der Kondensation von Ketonen mit 4, weil hier die Einflüsse von zwei Substituenten zu berücksichtigen sind. Bei 15 liegen zwar eindeutige Verhältnisse vor - es gilt Analoges zu 16 - bei 12 - 14 könnte

man dagegen eine Folgereaktion zu Produkten erwarten, die 23 und 28 entsprechen. Daß 12 - 14 unter den Bedingungen dieser Versuchsreihe keine Michael-Addition eingehen, dürfte durch die stabilisierende Wirkung (hauptsächlich durch Hyperkonjugation) der zusätzlichen Alkylgruppe bedingt sein. Allerdings kommt eine sterische Angriffshinderung hinzu. Eine Analogie dazu ist die Reaktionsträgheit, die Mesityloxyd im Vergleich mit Methylvinylketon aufweist: versucht man z. B. am Mesityloxyd Acetessigester zu addieren, so findet auch bei höherer Temperatur keine Reaktion statt.

Zusammen mit dem Elektronenzug des Nitrophenylrestes acidifiziert der Hyperkonjugationseffekt bei 13 die Methylgruppe soweit, daß sich ein Tautomerengemisch ausbildet:



13a 13b

bzw. geometrisches Isomer

Die Absorptionen der NH-Gruppe von 13 erscheinen bei δ 9,5, 10,7 und δ 10,9, die der Protonen der γ-Vinylgruppen als Singulett bei δ 6,5. Weitere Signale für Vinylprotonen, die vom α-Substituenten des Tautomeren 13 b stammen, sind gekoppelt (bei δ 5,7 und 6,0). Auffällig ist das aufgespaltene Signal der Methylprotonen bei δ 2,8; dies läßt darauf schließen, daß von 13 a die geometrischen Isomeren vorliegen. Die Absorptionsintensitäten der Methylsignale ergeben für 13 a ein Isomerenverhältnis von ca. 1 : 1. Die Tautomeren 13 a und 13 b liegen im Verhältnis von 6 : 4 vor.

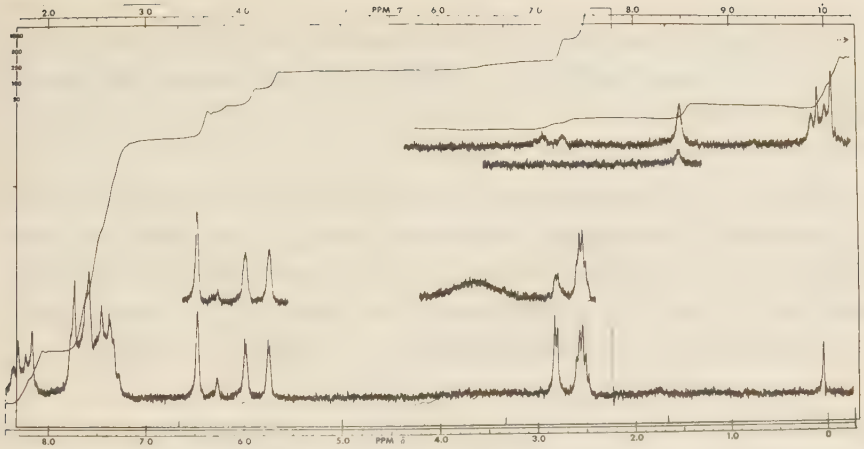
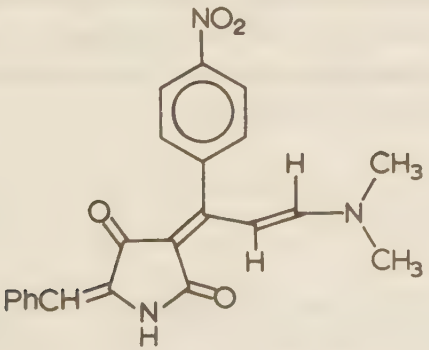


Abb. 3: NMR-Spektrum von 13 in DMSO-d_6

Die Acidität der Methylgruppe von 13 a wird auch durch ihre Reaktion mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal zu 31 bestätigt:



(440 nm)

31

Ähnliche Verhältnisse wie bei 13 findet man bei der Cyclopentyliden-Verbindung 14: Wie aus dem NMR-Spektrum in DMSO-d_6 hervorgeht, liegt auch diese Verbindung als Tautomerengemisch 14 a und 14 b, entsprechend den Tautomeren 13 a und 13 b, vor. Nun weist 14 hinsichtlich der Substituenteneffekte Ähnlichkeit mit 12 auf; R · R'

sind in 14 jedoch ringgeschlossen, so daß gegenüber 12 der Entropiefaktor ins Spiel kommt, der (unterstützt vom Hyperkonjungationseffekt) eine teilweise Enolisierung bewirkt.

Die in Tabelle 1 zusammengefaßten Produkte wurden unter Anwendung von jeweils 1/10 Äquivalent Ammoniumacetat als Hilfsbase erhalten. Es ist möglich, daß andere Katalysatormengen Auswirkungen auf das Verhältnis Aldolkondensat/Michael-Addukt haben. Für die Frage nach dem Mechanismus als Möglichkeit einer Abschätzung, welche Reaktionsprodukte zu erwarten sind, ist dies von geringer Bedeutung.

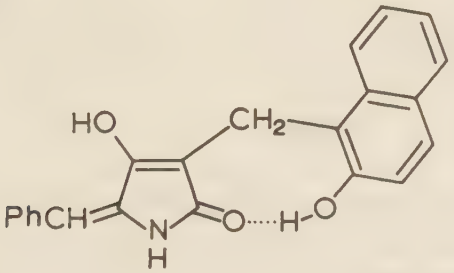
Unerwarteterweise mißlangen Michael-Additionen von 4 an reaktionsfreudige Acceptoren wie Acrolein, Methylvinylketon und Acrylnitril. Diese reagierten schnell mit sich selbst. Bei Einsatz der reaktionsträgeren Acceptoren Benzalaceton bzw. Divinylsulfon konnten letztere neben Anhydrotetramsäure (77) (s. S. 41) zurückgewonnen werden. Diese Additionsträgheit der Tetramsäure 4 ist wahrscheinlich so zu erklären, daß Ladungsschwerpunkte im Anion von 4 hauptsächlich die Sauerstoffatome sind. Die beobachteten Additionen von Tetramsäure 4 zu den 3,3'-Alkyliden-bistetramsäuren könnten dagegen durch die beiden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen im Endprodukt begünstigt sein (s. S. 48).

4. Mannich-Reaktion

25, 26 und 29 haben strukturelle Ähnlichkeit mit Antikoagulantien vom Cumarintyp (z.B. Dicumarol ®, Perthrombom ® und Tromexan ®) und könnten physiologische Wirkungen haben. In diesem Zusammenhang waren Versuche von Interesse, analoge unsymmetrische Verbindungen aus je einem Molekül Tetramsäure und einer anderen CH-aciden Komponente mit Aldehyden herzustellen.

Hellmann et al. [8] haben in ihren Veröffentlichungen die Voraussetzungen für ein Gelingen derartiger unsymmetrischer Dreikohlenstoffkondensationen im Einstufenverfahren genannt:

Die Anionen der CH-Aciden müssen sich entweder in der Nucleophilie unterscheiden bei vergleichbarer Basizität oder sie müssen verschiedene Basizität besitzen bei vergleichbarer Nucleophilie. Die letztere Bedingung war bei der Umsetzung von 4 mit ß-Naphtol und Paraformaldehyd erfüllt; denn wir erhielten in fast quantitativer Ausbeute das unsymmetrische Produkt 32.

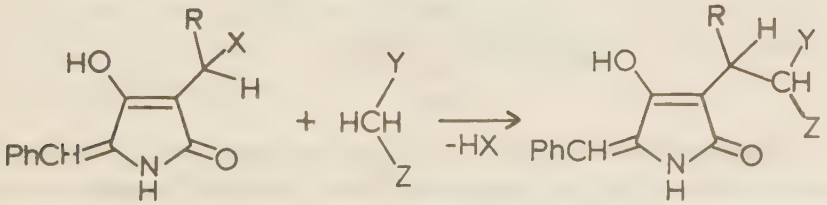


(323 nm)

32

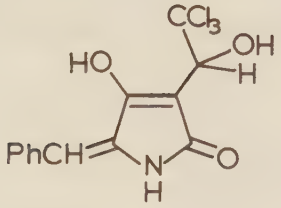
Jedoch zeigte sich die Begrenztheit dieser Methode bei der Umsetzung von 4 mit Paraformaldehyd und Hydroxycumarin. Hierbei wurde ein schwer trennbares Gemisch (Dicumarol, 27 und 37) erhalten, da sich die Anionen der CH-Aciden hinsichtlich pk_B und Nucleophilie zu ähnlich sind.

Eine Chance zur Überwindung der Schwierigkeiten schien die mehrstufige Synthese zu bieten entsprechend dem Schema:



Versuche zur Kondensation des Trichlormethylcarbinols 33 (aus 4 + Chloralhydrat) schlugen indes fehl, weil entweder das nötige Carboniumion nicht gebildet werden konnte oder Tetramsäure 4 zu reaktionsträge ist. (Ladungsschwerpunkte im Anion

s. S. 14). Mit starker Schwefelsäure (analog zur DDT-Herstellung) verkohlen die Substanzen.

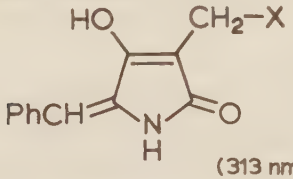


+ 4 ⟶// Bis-tetramsäure

(318 nm)

33

Eine weitere Möglichkeit, obigem Schema gemäß, bestand darin, Mannich-Basen von 4 mit Nucleophilen umzusetzen[9]. Die notwendigen Mannich-Basen konnten in sehr guter Ausbeute synthetisiert werden.



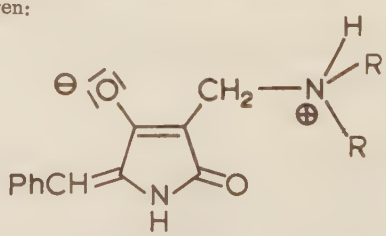
(313 nm)

34 : X = $NHCH_3$

35 : X = $N(CH_3)_2$

36 : X = $N(CH_2)_5$

Aus den UV-Spektren geht hervor, daß diese Verbindungen in methanolischer Lösung als Zwitterionen vorliegen:



Die Absorptionsmaxima von 34 - 36 bei 313 nm entsprechen denen des Anions von 4; sie werden durch Zusatz von Salzsäure um 13 nm bathochrom verschoben und decken sich fast mit dem Maximum von 4 (s. Abb. 4).

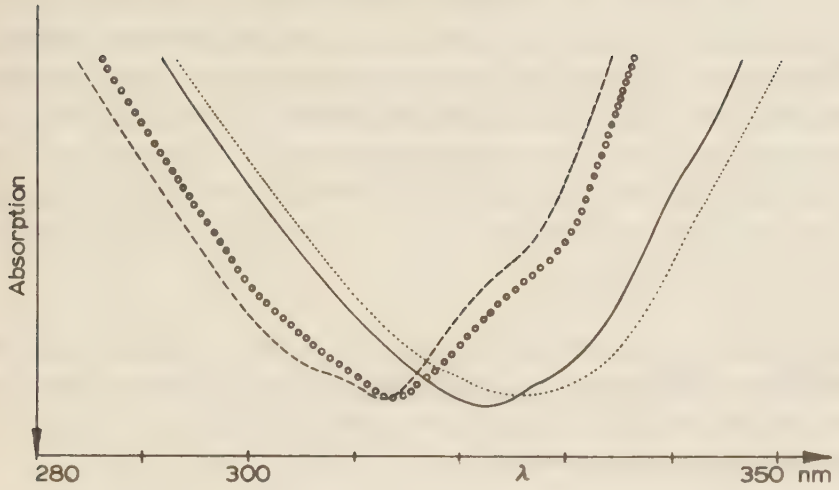
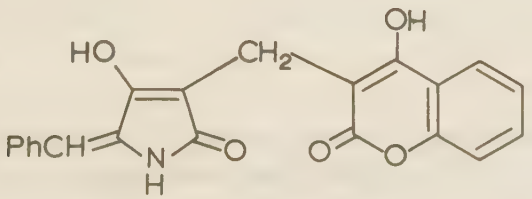


Abb. 4: UV-Spektren von 4 und 35 in MeOH

----- = Anion von 4; ooooo = 35;

——— = 4; • • • = 35 in MeOH/HCl;

Bei Umsetzungsversuchen der Mannich-Basen mit 4-Hydroxycumarin fiel das schwerlösliche Salz der Mannich-Basen aus. Um dem zu entgehen, wurde die Mannich-Base 35 zunächst mit überschüssigem Methyljodid quarternisiert[8] und ohne Isolierung mit 4-Hydroxycumarin umgesetzt. Das abgespaltene tertiäre Amin reagierte mit weiterem Methyljodid und bildete einen Niederschlag von Tetramethylammoniumjodid. Bald danach kristallisierte auch 37 aus.

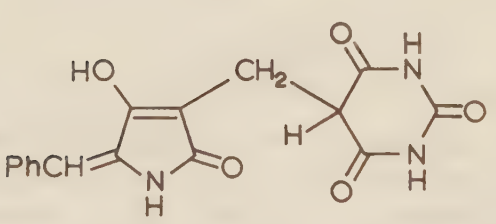


(320 nm)

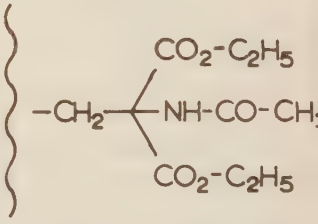
37

Dieses Verfahren bewährte sich allerdings nicht allgemein.
Mit anderen CH-Aciden, z. B. Barbitursäure, wurde 3,3'-Methylen-bis-tetramsäure (27) isoliert. Anscheinend hatte sich zunächst das unsymmetrische Produkt gebildet, das jedoch auf dem umgekehrten Weg einer Michael-Addition zerfiel. Die dabei entstandene Tetramsäure 4 bildet dann mit neuer Mannich-Base die stabilere Verbindung 27. 37 entgeht dem Zerfall durch seine geringe Löslichkeit wie auch durch seine mit 27 vergleichbare Stabilität. Diese zeigt sich beim Erhitzen in Dioxan: nach vier Stunden unter Rückfluß sind immerhin noch ca. 60 % Ausgangsverbindung (neben 20 % Dicumarol und 20 % 27) vorhanden.

Allgemein anwendbar ist offenbar die Variante, unter Stickstoff Mannich-Base und CH-acide Komponente mit gepulvertem Natriumhydroxyd in Dioxan zu erhitzen; dabei entweicht laufend Dimethylamin[10]. Auf diese Weise läßt sich Barbitursäure zu 38 sowie Acetamidomalonester zu 39 umsetzen:



38 (321 nm)

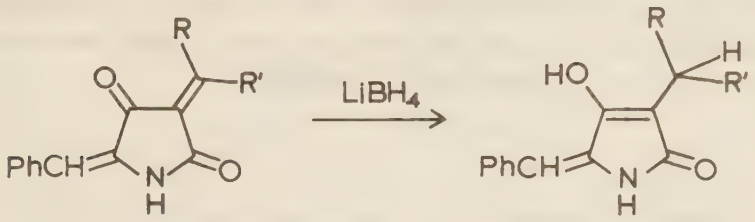


39 (320 nm)

5. Hydrierungen

Die direkte Alkylierung von 4 hatte sich wegen der Ladungsverteilung im Anion als schwierig erwiesen (s. S. 10). Da aber dieser Verbindungstyp wegen Verwandtschaft zu natürlich vorkommenden Tetramsäuren interessierte, mußte ein anderer Weg ge-

funden werden. Dazu bot sich die Hydrierung der α-Alkylidengruppe der leicht zugänglichen Knoevenagel-Produkte 12 - 22 an. Als polare α, ß-ungesättigte Carbonylverbindungen sollten diese α-Alkyliden-pyrrolidin-2,4-dione mit komplexen Hydriden zu α-Alkyl-tetramsäuren hydrierbar sein. Als günstig erwies sich die Umsetzung mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran. Die Hydrierung von 12 und 22 führte zu 40 bzw. 41; die weniger polare γ-ständige Doppelbindung wurde dabei nicht angegriffen.



40 : R = CH_3 ; R' = CH_3 (322 nm)

41 : R = H ; R' = Ph

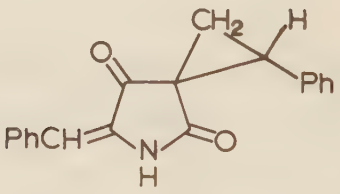
Das NMR-Spektrum in DMSO-d_6 zeigt, daß 41 in der Enolform, 40 jedoch in einem Tautomerengleichgewicht vorliegt (Verhältnis ca. 1 : 1). Das Auftreten der Ketoform bei 40 wird verständlich, wenn man bedenkt, daß der sperrige Isopropylrest in der Enolform sterisch stärker behindert ist als in der Ketoform.

Das IR-Spektrum von 40 in KBr zeigt, daß die Festsubstanz reine Ketoform ist (ß-Carbonylbande bei 1750 cm^{-1}); 41 liegt dagegen auch in der Festsubstanz als Enol vor, wie die scharfe OH-Absorption bei 3425 cm^{-1} und das Fehlen einer ß-Carbonylbande zeigen.

Von Interesse war die Weiterhydrierung der γ-ständigen exocyclischen Doppelbindungen, um so zu gesättigten Tetramsäuren zu gelangen. Eine derartige Reduktion von

40 und 41 oder anderer Tetramsäuren mit komplexen Hydriden schied aus, da eine angreifbare Ketogruppe in ß-Stellung fehlte. Aussichtsreich erschien die katalytische Hydrierung. Alle Versuche, die Tetramsäure 4 oder 45 mit $Pd/BaSO_4$ bzw. Pd/Aktivkohle in verschiedenen Lösungsmitteln zu sättigen, blieben jedoch erfolglos.

Es bestand auch die Chance, die γ-ständige Doppelbindung mit Diazomethan anzugreifen und zu sättigen. Bei Einsatz der α-Alkyliden-Verbindung 22 sollte sowohl eine Reaktion an der α- und γ-Doppelbindung als auch an der ß-Carbonylgruppe möglich sein. Die Umsetzung lieferte ein Öl, aus dem nur die α-Spiroverbindung 42 isoliert werden konnte. Demnach dürfte auch die Cycloaddition keine brauchbare Methode sein, um die γ-Doppelbindung zu sättigen.



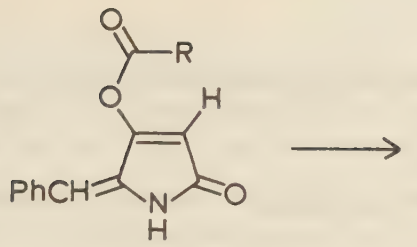
(325 nm)

42

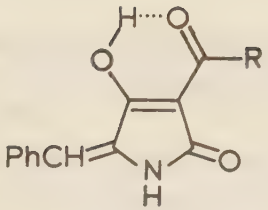
6. Acylierung und Formylierung

Nach der Synthese verschiedener α-Alkylidentetramsäuren interessierten wir uns für α-Acylderivate, wie sie auch in Naturstoffen, z. B. den in den letzten Jahren isolierten Antibiotica Streptolydigin und Erythroskyrin vorliegen.

4 gab mit Propionyl- oder Acetylchlorid in Pyridin, wie erwartet, 0-Acylierungsprodukte (43 und 44). Durch Erhitzen mit K_2CO_3 in Essigester gelang die Fries'sche Umlagerung zu 45 und 46.



(334 nm)
43, 44



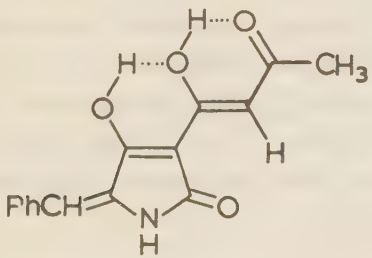
(346 nm)
45, 46

43, 45 : R = CH_3

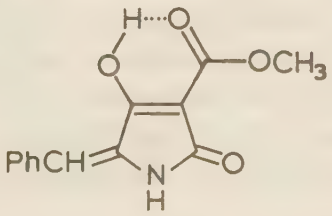
44, 46 : R = C_2H_5

45 wurde von K.K. Harigel[4] auf anderem Wege, durch Umsetzung von Acetessigester mit Benzalazlacton, hergestellt. Die hier erprobte Acylierungsmethode ist aber offensichtlich die allgemeinere von den beiden Möglichkeiten.

Erstaunlicherweise lieferte die Umsetzung von 4 mit Diketen in Pyridin nur das C-Acylprodukt 47. Dessen Struktur ergibt sich aus dem UV-Maximum bei 353 nm. Das O-Acylprodukt hätte wie 43 oder 44 kürzerwellig absorbieren müssen.



(353 nm)
47



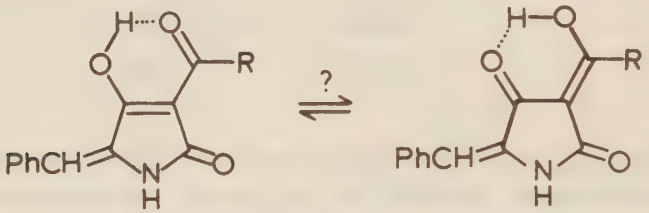
(341 nm)
48

Gleichfalls erbrachte die Umsetzung von 4 mit Chlorkohlensäuremthylester in Gegenwart von $AlCl_3$ (Nitrobenzol) direkt das C-Acylprodukt (48), das schon bekannt ist[4].

Alle genannten C-Acylprodukte gaben infolge ihrer Chelatstruktur eine rote $FeCl_3$-Reaktion in Methanol.

Durch Umsetzung von 45 und 48 mit Diazomethan entstanden die O-Methylverbindungen 49 (λ max 348 nm) und 50 (λ max 342 nm), die bereits von K. K. Harigel hergestellt wurden[4].

Unsicher blieb zunächst noch die Struktur der Verbindungen 45 - 47; denn die Spektren schlossen die Existenz des Tautomeren mit exocyclischer Doppelbindung nicht aus:

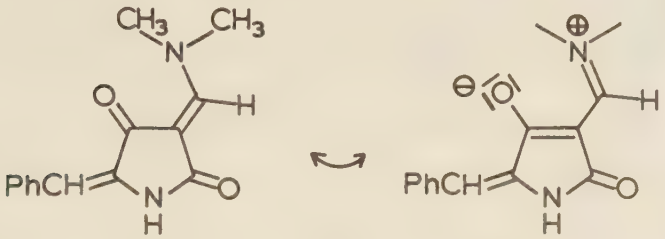


Im Gegensatz zur Keto-Enol-Tautomerie sagt auch das NMR-Spektrum bei Enol-Tautomerie nichts aus, da zwischen den Sauerstoffatomen ein so schneller Protonenaustausch erfolgt, daß die um Größenordnungen langsamere Messung der kernmagnetischen Resonanz die Protonen der Tautomeren nur zeitlich gemittelt erfaßt.

Enolisieren offenkettige ß-Dicarbonylverbindungen, so übernimmt hauptsächlich derjenige Sauerstoff das Proton, der nicht schon an einer Mesomerie beteiligt ist; z. B. enolisiert α-Methylbenzoylaceton, das eine gewisse Ähnlichkeit mit 45 aufweist zum Acetylrest hin. Der Analogieschluß wäre jedoch riskant, da einmal durch die Ringstruktur bei 45 der Entropiefaktor hinzukommt, zum anderen die Mesomeriebeteiligung der Lactamgruppe eine Rolle spielen könnte.

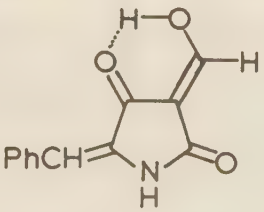
Zur Klärung dieses Problems erschien es günstig, 4 zu formylieren. Da bekannt ist, daß ß-Ketoaldehyde vollständig als Hydroxymethylenverbindungen vorliegen, war zu erwarten, daß dies auch für α-Formyl-tetramsäure zutrifft. Durch Spektrenvergleich mit 45 sollte dann eine Aussage über dessen Struktur möglich sein.

Um zur Hydroxymethylenverbindung 52 zu gelangen, setzten wir zunächst 4 mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal zu 51 um. Der Grundzustand von 51 weist eine starke Beteiligung der zwitterionischen Grenzstruktur auf:



51 (315 nm)

Infolge des partiellen Doppelbindungscharakters der C-N-Bindung ist die Rotation um diese Achse behindert. Dies führt im NMR-Spektrum zu 2 Methylsignalen; mißt man dagegen bei 160°C, so erscheinen die Methylgruppen als Singulett. Während die saure Hydrolyse des vinylogen Säureamids 51 zu einem unerwünschten Produkt (54) führte, ließ es sich mit Natriumhydroxyd in methanolischer Lösung in gewünschter Weise spalten. Bei der Umsetzung fällt das Natriumsalz von 52 rein aus. Mit wässriger Säure wird daraus 52 erhalten.



(290 nm)

52

Der Vergleich der UV-Spektren erlaubte nun eine Aussage über die Prototropieverhältnisse von 45 und dessen Analogen in Methanol.

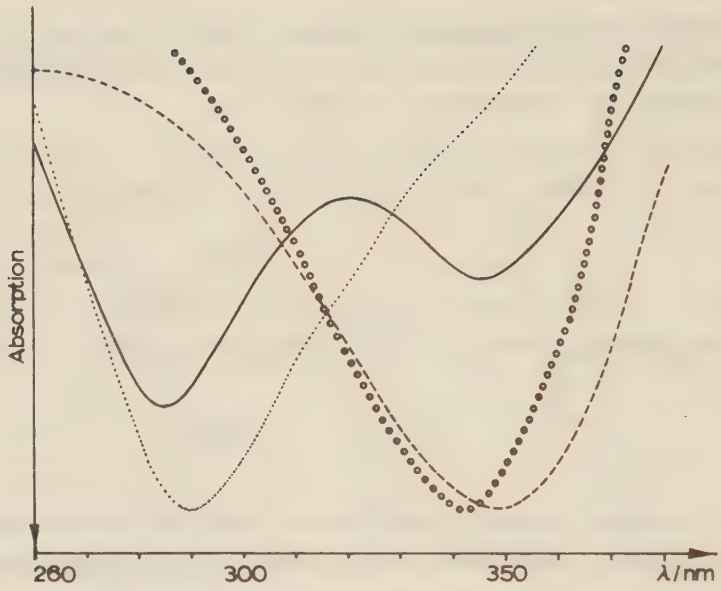


Abb. 5: UV-Spektren von 45, 52, 48 und 49 in Methanol
——— = 45; . . . . = 52; ooooo = 48; ----- = 49;

Das mit Sicherheit endocyclisch enolisierte 48 (λmax 341 nm) absorbiert im gleichen Bereich wie 49 (Methyläther von 45; λmax 348 nm), während 52 (λmax 290 nm) als sicherlich exocyclisch enolisierende Verbindung ein anderes chromophores System besitzt (s. S.54) und weit kürzerwellig absorbiert. Dadurch wird klar, daß 49 als ß-Methoxytetramsäureester zu formulieren ist. Die "freie" α-Acyltetramsäure 45 (λmax 291 und 346 nm) mit zwei Maxima, die denen von 48 und 52 entsprechen, dürfte dagegen als Gemisch der beiden Tautomeren vorliegen.

Aus den Verhältnissen in methanolischer Lösung kann jedoch nicht darauf geschlossen werden, welche Formen von 45 und 52 in den Festsubstanzen vorliegen. Auskunft

hierüber konnte der Vergleich der Massenspektren von 45, 49 und 52 geben. Eine nennenswerte Tautomerisierung während der Zeit vom Verdampfen bis zur Fragmentierung ist unter den Meßbedingungen unwahrscheinlich, da weder ein Lösungsmittel noch eine ausreichende Dampfdichte vorhanden ist, die die Protonenübertragung fördern könnten. Erwähnt sei auch, daß viele Keto-Enol-Gemische durch fraktionierte Destillation getrennt werden können. Diese Überlegungen werden durch die Ergebnisse, die im folgenden erläutert sind, bestätigt.

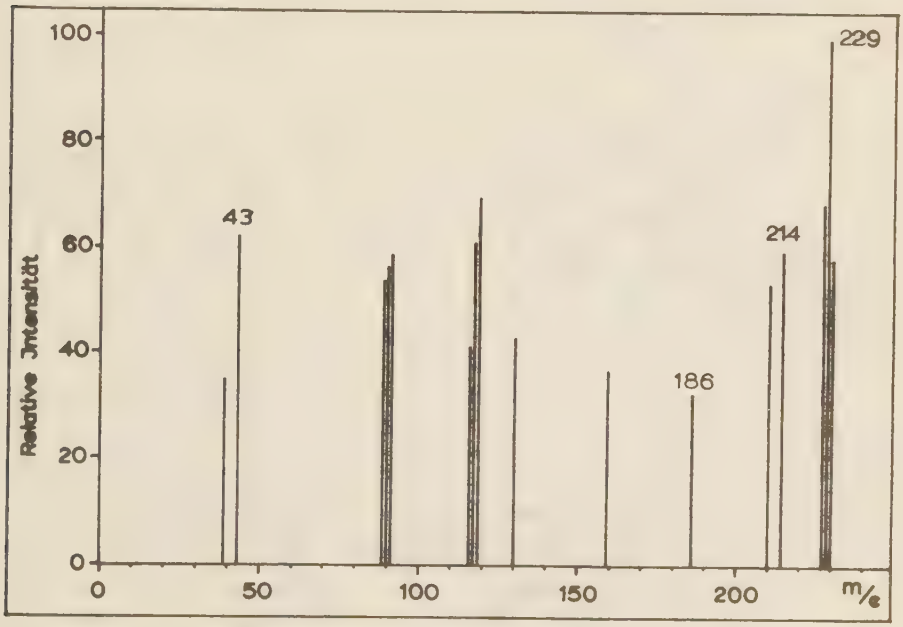


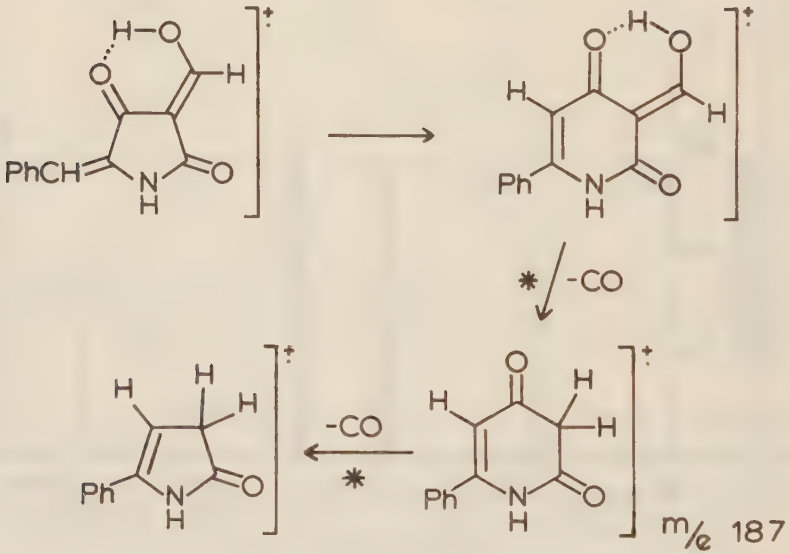
Abb. 6: Massenspektrum von 45

Allein das Molekülion von 52 spaltet im Primärschritt CO ab. Es dürfte von der Carbonylgruppe des Ringes stammen, da eine Decarbonylierung der Säureamidgruppe unwahrscheinlich ist und CO aus der Seitenkette nur als Secundärschritt austreten kann. Dies weist auf die Hydroxymethylenstruktur von 52 in der Festsubstanz hin.

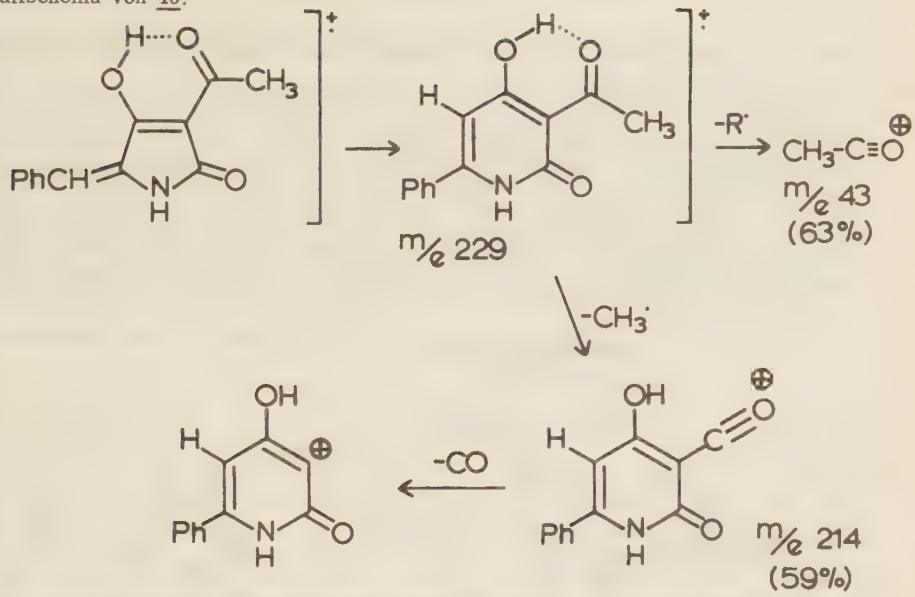
Bei den Verbindungen 45 wird dagegen neben der Bildung von Acetylionen $CH_3^{\cdot}$-Eliminierung beobachtet, der CO-Abspaltung folgt. Gleichartig verhält sich 49 (der Me-

thyläther von 45); die Fragmentationen unterscheiden sich natürlich in der Bildung von Formaldehyd aus dem Äther 49, dem die Wasserabspaltung aus dem Enol 45 entspricht. Demnach erweist sich die Formulierung von 45 als α-Acyl-tetramsäure auch für die Festsubstanz als richtig; das Ergebnis kann auf 46 und 47 übertragen werden.

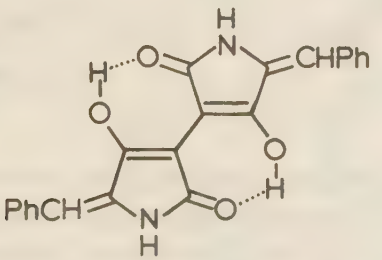
Zerfallschema von 52:



Zerfallschema von 45:



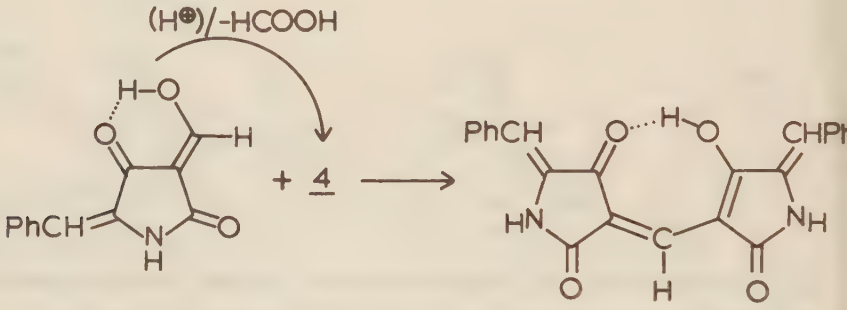
Im Zusammenhang mit den Aldolkondensationen, die weiter oben beschrieben wurden, war eine Knoevenagel-Reaktion von 4 mit Antipyrinaldehyd versucht worden. Dabei entstanden schwerlösliche rote Kristalle, die auch bei der Darstellung von 30 als Nebenprodukt anfielen. Im ersteren Fall war Antipyrin chromatographisch als Spaltprodukt nachgewiesen worden. Wir hatten zunächst eine Oxydation von 4 vermutet und zum Vergleich das Natriumsalz von 4 mit Jod umgesetzt. Die erhaltene schwerlösliche Verbindung 53 mit ähnlicher Analyse ist jedoch gelb und hat ganz andere Eigenschaften.



(339 nm)

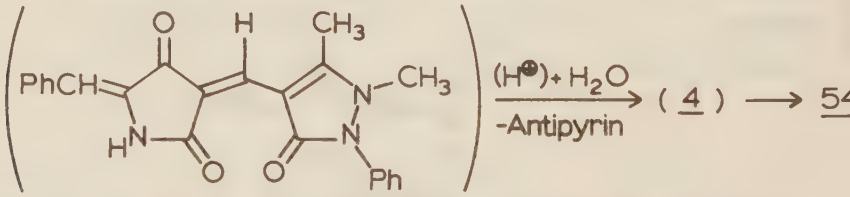
53

Eine Klärung der Struktur der "roten Substanz" ergab sich, als dieselbe Verbindung auch aus dem vinylogen Säureamid 50 bei dessen saurer Hydrolyse erhalten wurde. Das entstandene Produkt erwies sich als identisch mit 54, das man aus der Hydroxymethylentetramsäure 52 und 4 oder einfacher aus 4 und Orthoameisensäureester erhält. Die Bildung auch bei der sauren Hydrolyse von 51 dürfte so verlaufen, daß zunächst 52 entsteht, obwohl seine Isolierung im sauren Milieu nicht gelang. Unter Abspaltung von Ameisensäure wird daraus 4 gebildet, das sofort zu 54 weiterreagiert.



52 54

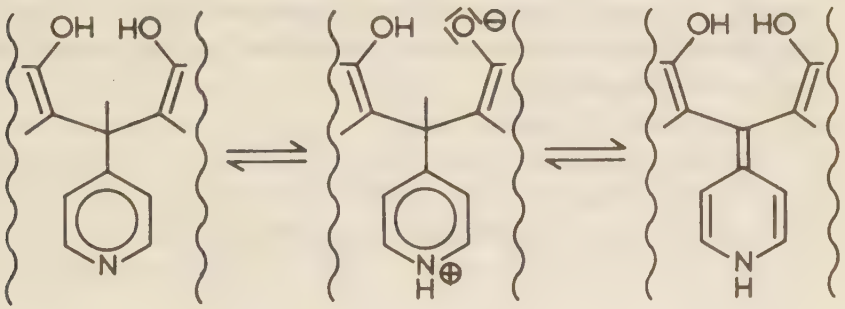
Verständlich wird nun, daß Antipyrincarbaldehyd mit 4 ebenfalls 54 liefert, weil das nicht isolierbare Aldolkondensat als vinyloges Säureamid ebenfalls zu 52 (und Antipyrin) gespalten wird.



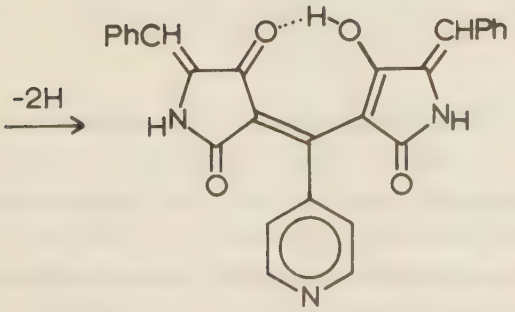
Das IR-Spektrum von 54 zeigt die Anwesenheit einer intramolekularen Wasserstoffbrücke. Das NMR-Spektrum weist identische Signale für die beiden Molekülhälften auf. Dies wird nicht durch eine völlig symmetrische Wasserstoffbrückenbindung verursacht, da der Achtring, wie das Modell zeigt, eine entsprechende Stellung des

Wasserstoffs nicht zuläßt. Offenbar führt die hohe Geschwindigkeit des Protonaustausches - wie bei der Tautomerie von 45 - zu einheitlichen Signalen.

54 ließ in den Spektren und seinem Verhalten große Ähnlichkeit mit einer roten Verbindung erkennen, die beim Stehenlassen einer neutralen oder basischen Lösung der Alkyliden-bis-tetramsäure 25 ausfällt. Durch Vergleich mit 54 und anhand seines Massenspektrums konnte nun diese Verbindung als 55 identifiziert werden. Die Entstehung von 55 deuten wir in folgender Weise, daß aus der Gleichgewichtsform 25 c heraus Dehydrierung zum durchkonjugierten und offenbar auch durch Wasserstoffbrückenbindung stabilisierten 55 eintritt.



25a 25b 25c



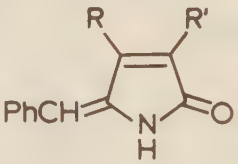
(307, 467 nm)

55

Die Instabilität (Oxidation, Disproportionierung) von Dihydropyridin-Systemen ist bekannt. Säuren unterdrücken, wie zu erwarten, die Bildung von 25 b und damit von 55. Eine derartige Tautomerie formulierten Back und Mutschler bei strukturell ähnlichen Produkten[11].

7. Cyclisierungen

Die Methyläther 49 und 50 sollten sich als "vinyloge Ester" mit Nucleophilen umsetzen lassen. Bei Wahl geeigneter Substituenten sind als Secundärreaktionen Ringschlüsse zu erwarten. Wir setzten daher 49 und 50 mit Thiosemicarbazid bzw. Glycinamid um. 49 ist elektrophiler und reagierte mit beiden Nucelophilen, 50 dagegen nur mit dem stärker basischen Glycinamid.

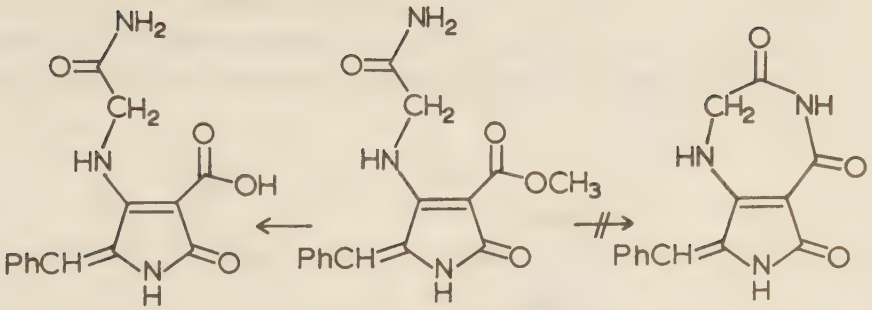


56: R = $NH\text{-}CH_2\text{-}CONH_2$; R' = $COCH_3$ (340 nm)

57: R = $NH\text{-}CH_2\text{-}CONH_2$; R' = CO_2CH_3 (336 nm)

58: R = $NH\text{-}NH\text{-}CS\text{-}NH_2$; R' = $COCH_3$ (247, 337 nm)

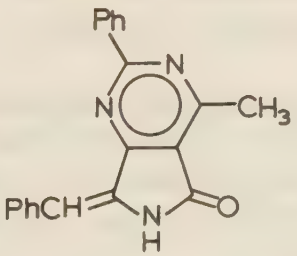
Unter mannigfachen Bedingungen versuchten wir die erhaltenen Verbindungen 56 - 58 zu Siebnerringen zu cyclisieren; derartige Cyclen wären wegen ihrer Verwandtschaft zu den Psychopharmaka der Benzodiazepin-Reihe für pharmakologische Tests attraktiv gewesen. Leider mißlangen die Ringschlüsse. Aus dem Ester 57 entstand nach Behandeln mit t-Butylat/Dimethylsulfoxyd beim Aufarbeiten lediglich die Säure 59 (eventuell über den Siebnerring).



59 57

Als Ursache dieser Mißerfolge sehen wir die ausgesprochene Starrheit des Fünfringes an. Die Glycinamid- bzw. Thiosemicarbazid-Gruppe sind aber bezüglich ihrer Säureamidgruppe ebenfalls starr. Winkelveränderungen, wie sie für die Cyclisierung erforderlich wären, würden nach dem Modell zu großen Spannungen im Fünf- wie im Diazepin-Ring führen. Nach dieser Vorstellung sollten jedoch Ringschlüsse mit solchen bifunktionellen Aminen durchführbar sein, die eine Kette von mehr als einer "gelenkigen" Gruppe aufzuweisen haben. Ein Bicyclus sollte sich auch dann leichter bilden, wenn er aromatischen Charakter besitzt.

Zur Prüfung wurde 49 mit Benzamidin umgesetzt, wobei fast quantitativ 60 erhalten wurde.

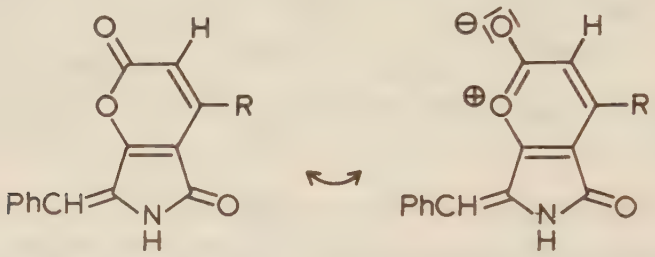


(239, 302, 352 nm)

60

Die glatte Reaktion ermutigte zu weiteren Umsetzungen, bei denen die Möglichkeit eines Ringschlusses zu Verbindungen mit aromatischer Teilstruktur bestand. Mit guter Aus-

beute ließ sich eine Pechmann-Synthese mit 4, Acetessigester und Aluminiumchlorid bzw. mit 4 und Benzoylessigester in Polyphosphorsäure durchführen. Die erhaltenen α-Pyrone 61 und 62 werden durch Beteiligung aromatischer Grenzstrukturen stabilisiert:



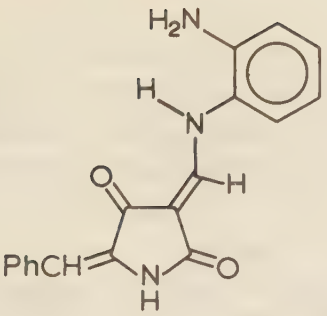
61 : R = CH_3 ; (361 nm)

62 : R = Ph ; (292 368 nm)

Die α-Pyronstruktur ergibt sich aus den IR-Spektren. Die "Pyronbanden" liegen bei den Verbindungen 61 und 62 bei 1700 cm^{-1} im Gegensatz zu γ-Pyronen, die bei niedrigeren Frequenzen absorbieren. Der Doppelbindungscharakter der Carbonylgruppe muß demnach in α-Pyronen stärker sein als in γ-Pyronen. Dies ist dem geringeren Beitrag der aromatischen Grenzstrukturen in α-Pyronen zuzuschreiben; denn der -I-Effekt des Oxoniumsauerstoffs und der +I-Effekt der polarisierten, benachbarten Carbonylgruppe sind dem M-Effekt entgegengerichtet.

Geprüft werden sollte auch die Eignung der Dimethylaminomethylen-Verbindung 51 als Ausgangsverbindung für die Herstellung von Bicyclen. Zu erwarten war, daß mit bifunktionellem Amin zunächst Aminaustausch in der Seitenkette und danach Ringschluß umgekehrt wie bei den α-Acyltetramsäuren stattfindet.

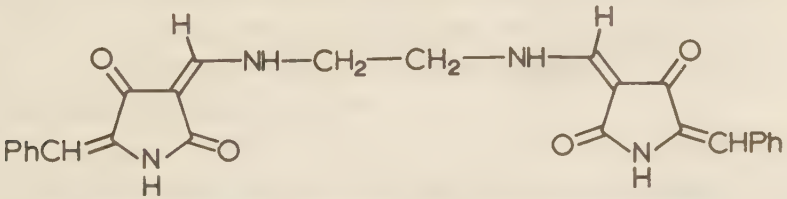
Glatt gelang der Aminaustausch mit o-Phenylendiamin zu 63.



(314 nm)

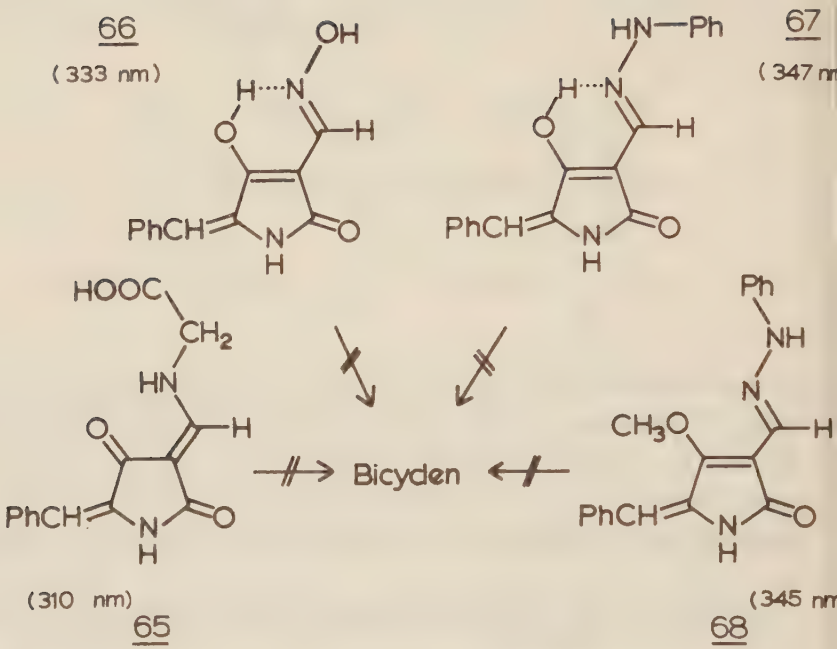
63

Die Cyclisierung scheiterte jedoch auch hier an der Starrheit von Lactamring und Amin. Bei Verwendung von Äthylendiamin, bei dem wegen der größeren Flexibilität des Moleküls der Ringschluß leichter möglich erschien, wurde statt dessen jedoch intermolekulare Reaktion zu 64 beobachtet. Auch bei großem Überschuß an Äthylendiamin und starker Verdünnung entstand diese Verbindung als einziges Produkt.



64 (335 nm in AcOH)

Erfolgversprechend erschienen Versuche zur Annelierung von Fünfringen aus der Aminomethylenverbindung 51 einerseits und Glycin, Hydroxylamin bzw. Phenylhydrazin andererseits, weil dadurch Bicyclen mit aromatischer Teilstruktur (vgl. 60 - 62) entstehen konnten. Die offenkettigen Produkte 65 - 68 ließen sich jedoch unter keinen Bedingungen zu den entsprechenden Bicyclen kondensieren. Für das Scheitern ist sicher die erhebliche Spannung von planaren 5-gliedrigen Bicyclen (vgl. Pentalen) verantwortlich.



Die vinyloge Säureamidstruktur von 65 geht aus dem Vergleich der IR- und UV-Spektren mit denen von 51 (λ max 315 nm) hervor. Das NMR-Spektrum zeigt eine Aufspaltung aller Signale; sie ist analog zu 51 auf eine Rotationshinderung um die C-N-Achse zurückzuführen, da Messen bei 160°C einheitliche Signale ergibt.

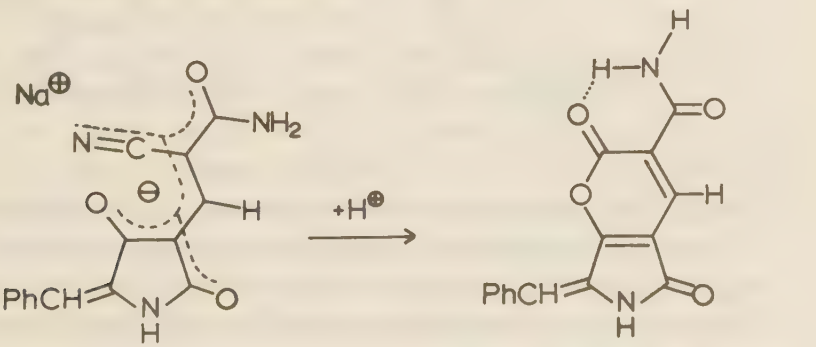
Bei 66 und 67 scheinen dagegen die Enol-Tautomeren zu überwiegen. Wir formulieren 66 in der angegebenen Weise, weil das NMR-Spektrum nur ein NH-Signal aufweist. Das UV-Spektrum stützt ebenfalls die Vorstellung von der Oximstruktur, da es ungefähr dem der α-Acyltetramsäuren und nicht dem von 51 entspricht. 67 löst sich wie 66 in verdünnter Natronlauge und läßt sich mit Diazomethan zu 68 methylieren, doch sagt dies zunächst wenig über die Struktur von 67 aus[12]. Die Struktur von 68 ergibt sich indes aus der Lage der Methylgruppe im NMR-Spektrum bei δ 3,9, was auf eine Me-

thoxylgruppe hinweist, und der Anwesenheit zweier NH-Signale, die auf D_2O-Zusatz langsam verschwinden. Da sich die UV-Spektren von 67 und 68 ähneln, erweist sich auch für 67 die Hydrazonstruktur als richtig. Offenbar begünstigt die Erweiterung des chromophoren Systems bei 66 bis 68, verglichen mit 52 oder 65 die endocyclische Doppelbindung.

Die IR-Spektren in KBr zeigen durch Anwesenheit einer Bande für die ß-Carbonylgruppe im Falle von 65 und durch Abwesenheit dieser Bande bei 66 - 68, daß die Verbindung in Lösung und als Festsubstanz gleiche Struktur besitzen.

Die NMR-Spektren von 66 - 68 weisen durch teilweise Signalaufspaltungen auf die geometrische Isomerie des Oxim- bzw. Hydrazon-Restes hin.

Außer mit Hydroxylionen und Aminen sollte 51 sich auch mit den Anionen von CH-Aciden unter Aminabspaltung umsetzen lassen. Daß dies prinzipiell zutrifft, zeigt die Reaktion von 51 mit dem Natrium-Salz von Cyanacetamid, die zum mesomeriestabilisierten Salz 69 führt. In einem Gemisch aus Dimethylsulfoxyd und verdünnter Salzsäure bildet sich bei eintägigem Stehen 70. Umsetzungen mit anderen CH-Aciden wurden in diesem Zusammenhang nicht untersucht.

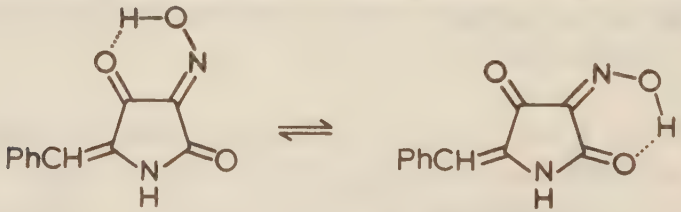


69 70

8. Nitrosierung und Folgereaktionen

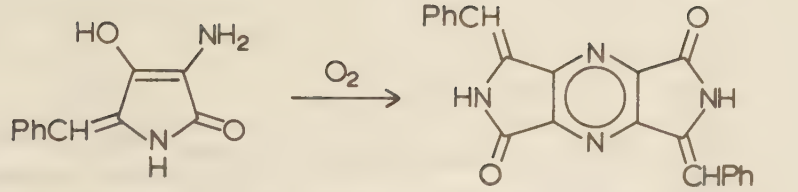
Die α-Position ist bei den in der Natur vorkommenden Tetramsäuren durch Alkyl-, Acyl- oder Acylamino-Gruppen besetzt. Letzere findet man vor allem bei den antibiotisch wirksamen Substanzen vom Typ des Thiolutins. Nachdem uns die Einführung von α-Alkyl- und α-Acyl-Gruppen gelungen war, lag es nahe, nach einer Methode zum Einbau des Acylamino-Restes zu suchen. Dazu setzten wir 4 mit salpetriger Säure zu 71 um.

Die NMR-Signale zeigen eine Aufspaltung im Intensitätsverhältnis von etwa 3 : 2. Dies könnte durch Tautomerie verursacht sein. Es ist allerdings bekannt, daß α-Nitrosoverbindungen von ß-Dicarbonylverbindungen, die noch einen beweglichen α-Wasserstoff besitzen, ausnahmslos zur energetisch günstigen Isonitrosoverbindung[13] tautomerisieren. Nach dem UV-Spektrum, das dem von 52 entspricht, trifft dies auch bei 71 zu. Das IR-Spektrum zeigt die Anwesenheit von Wasserstoffbrücken. Man muß daher annehmen, daß die Aufspaltung der NMR-Signale durch Wasserstoffbrückenbindung einmal zur ß-Carbonylgruppe, das andere Mal zur Lactamgruppe hin bedingt ist.



71 (300 nm)

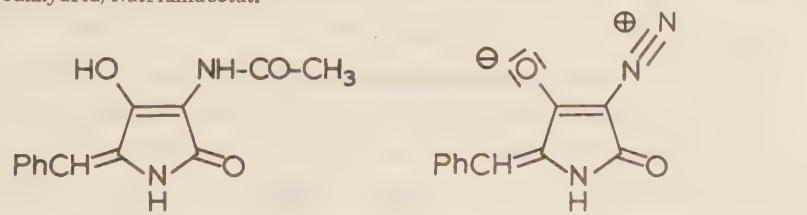
Reduktion von 71 mit Zinn in konzentrierter Salzsäure ergab das Hydrochlorid der α-Aminotetramsäure 72, einer äußerst hydrolyseempfindlichen Substanz. In verdünnter Salzsäure reagiert das im Hydrolyse-Gleichgewicht vorliegende freie Aminoenol ebenso wie an der Luft unter Rotfärbung langsam mit sich selbst. Dabei entsteht unter Oxydation und Disproportionierung ein Gemisch von Produkten. Durch Oxidation von 72 mit Sauerstoff in heißem Dimethylsulfoxyd läßt sich aber gezielt 73 herstellen.



(321 nm in MeOH/HCl) 72

(296, 355 nm) 73

Die Acylierung von 72 zur gewünschten α-Acylaminotetramsäure 74 gelang leicht mit Essigsäureanhydrid/Natriumacetat.



(326 nm) 74

75 (233, 263, 289, 338 nm)

Des weiteren ließ sich 72 mit salpetriger Säure zu 75 umsetzen. Das Diazoketon war eine willkommene Ausgangssubstanz, um ein aci-Redukton herzustellen, eine Verbindungsklasse, die seit langem das Interesse der Chemiker beansprucht[14, 15, 16]. 75 war indessen nur schwer zu spalten. So gelang es weder in Wasser oder in verdünnten Säuren noch mit aktiviertem Kupferkatalysator nach Adams[17], die "Phenolverkochung" zustande zu bringen. Erst durch Erhitzen in etwa 75 % Schwefelsäure konnte unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen das aci-Redukton 76 erhalten werden.

Das NMR-Spektrum von 76 zeigt die Signale der Phenylprotonen bei δ 7,2 - 7,8, die des Vinylprotons und der NH-Gruppe bei δ 6,2 bzw. δ 9,0. Da ein Methinwasserstoffsignal fehlt, muß 76 vollständig enolisiert sein. Über die Wasserstoffbrückenbindungen lassen sich wie bei Ascorbinsäure keine sicheren Aussagen machen.

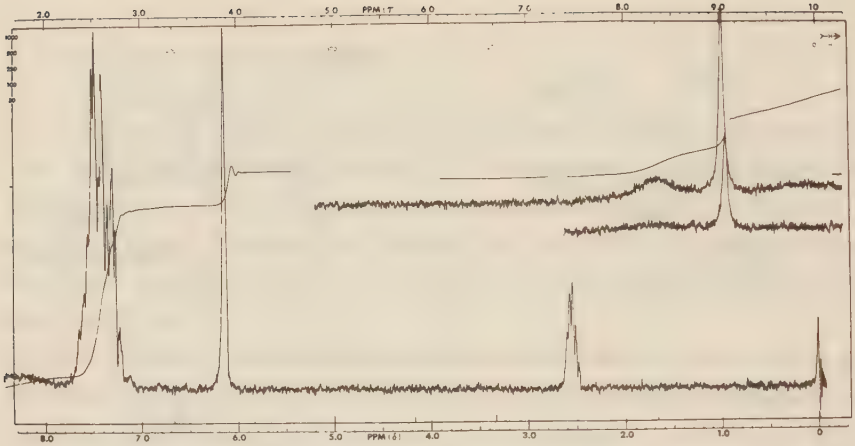
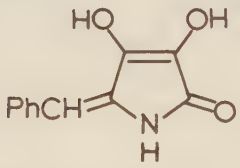


Abb. 7: NMR-Spektrum von 76 in DMSO-d_6



(319 nm)

76

76 löst sich in verdünnter Natronlauge mit roter Farbe, die allmählich verblaßt. Tillmans Reagens wird von dem Redukton, wie zu erwarten, entfärbt. In Methanol/Pyridin gibt 76 eine schwarzgrüne $FeCl_3$-Reaktion. Bleisalze fällen einen gelben, schwerlöslichen Komplex.

9. Allgemeine Gesichtspunkte

A. Keto-Enol-Tautomierie

Bei Tetramsäuren sollte wegen der geringeren Bereitschaft der Lactamgruppe, am konjugierten System teilzunehmen, die Tendenz zur Enolisierung geringer sein als bei den Tetronsäuren[18]. Es interessierte daher zum Vergleich, die Tautomerie bei 4 und bei den α-Alkyltetramsäuren bzw. 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren zu untersuchen.

Die Anwesenheit der Enolform von 4 in polaren Lösungsmitteln zeigt sich schon dadurch, daß in verdünntem, wäßrigem Methanol infolge Bildung basischer Salze eine grünbraune $FeCl_3$-Reaktion auftritt. Der Zusatz von Methanol ist wegen der geringen Wasserlöslichkeit von 4 nötig. In reinem Methanol tritt keine Färbung auf, da 4 keine Chelat-Gruppe besitzt.

Das Verhältnis Enol-/Keto-Form ist bekanntlich von der Polarität des Lösungsmittels abhängig. NMR-spektrometrische Untersuchungen ergaben für 4 folgende Werte:

Tabelle 2: Tautomerengleichgewicht von 4 in verschiedenen Lösungsmitteln

in	% Enol	% Keton
Dioxan	15	85
DMFA	65	35
DMSO	60	40
CF_3CO_2D	95	5

Die Enolisierung von 4 steigt mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels, wie dies bei transfixierten- und daher nicht zur Chelatisierung befähigten -, cyclischen ß-Dicarbonylverbindungen üblich ist. Derartige ß-Dicarbonylverbindungen sind in der Enolform polarer als in der Ketoform, so daß polare Lösungsmittel aus Solvatationsgründen das

Enol begünstigen. Bei den offenkettigen ß-Dicarbonylverbindungen ist dagegen das Keton polarer als das hier chelatisierte Enol, so daß sich der Solvatationseffekt umgekehrt auswirkt. Die Solvatisierung der Keto- bzw. Enol-Form steht in enger Beziehung zu deren Löslichkeiten im jeweiligen Solvens. Nach van't Hoff und Dimroth[19] hängen die Konzentrationen der Tautomeren mit den Löslichkeiten zusammen gemäß

$$\frac{C_{Enol}}{C_{Keton}} = \frac{L_{Enol}}{L_{Keton}} \cdot G ,$$

wobei G die Konstante ist, die die Enolisierungstendenz der betreffenden Verbindung ausdrückt. Beim Umkristallisieren von 4 aus Alkoholen oder Essigsäure entsteht immer die reine Ketoform. Die Ketostruktur der Kristallisate geht eindeutig aus dem IR-Spektrum in KBr hervor, in dem eine OH-Absorption fehlt und eine starke Carbonylbande bei 1750 cm^{-1} vorhanden ist. Beim Ansäuern des Salzes von 4 erhält man ebenfalls nur die Ketoform.

Bei den α-alkylierten Tetramsäuren hängt die Lage des Keto-Enol-Gleichgewichtes vom Raumbedürfnis der Alkylreste ab, wie die Beispiele 33, 40 und 41 zeigen (s. S. 16 u. 19).

Im Gegensatz zu 4 wurden bei den 3,3-Alkyliden-bis-tetramsäuren, die die gleiche $FeCl_3$-Reaktion wie 4 geben, keine Ketoformen beobachtet. Dies dürfte durch die beiden intramolekularen Wasserstoffbrücken verursacht werden, die die Enolform dieses Verbindungstyps begünstigen (s. S. 48).

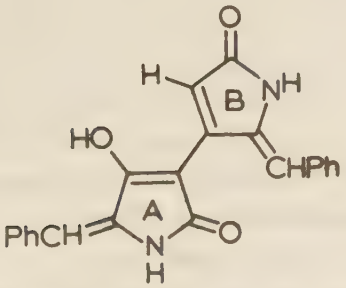
B. Sterische Verhältnisse

a) Die γ-Benzylidengruppe der Tetramsäure 4 und ihrer Derivate

Bei den Knoevenagel-Kondensationen waren, wenn ein Überschuß an 4 vorlag, geringe Mengen einer gelben, hochschmelzenden Substanz entstanden. Wir vermuteten, daß

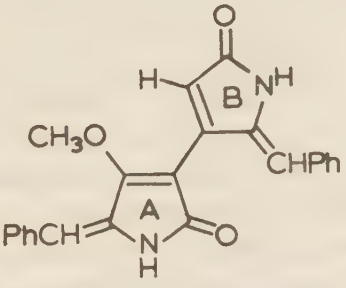
Selbstkondensation von 4 stattgefunden hatte. Um die Annahme zu prüfen, erhitzten wir 4 mit Eisessig/Ammoniumacetat und erhielten in guter Ausbeute die gleiche Substanz, die "Anhydrotetramsäure" 77 (so bezeichnet in Analogie zur Anhydrotetronsäure[20]).

77 läßt sich mit Diazomethan zu 78 methylieren.



(339 nm)

77



(337 nm)

78

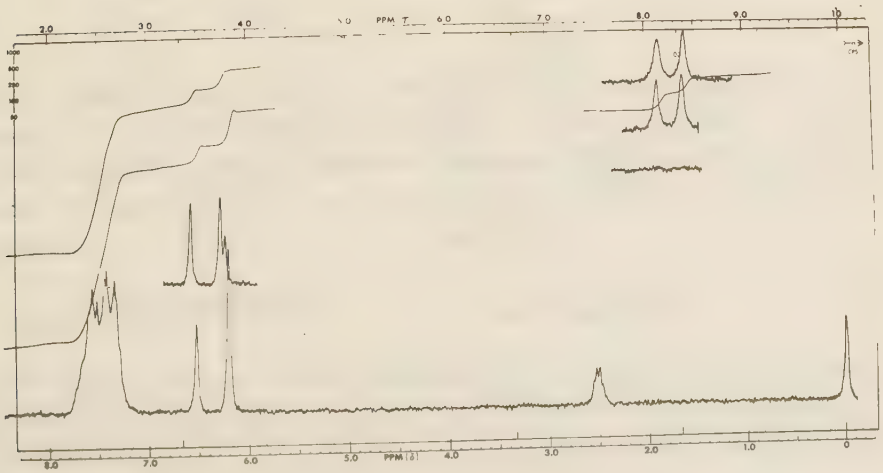
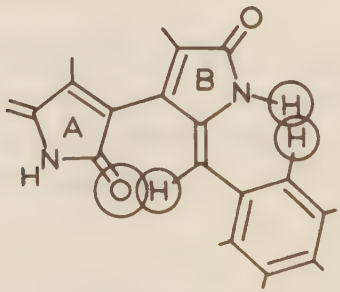


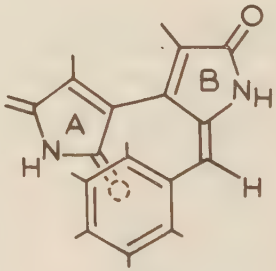
Abb. 8: NMR-Spektrum von 77 in DMSO-d_6

Im NMR-Spektrum von 77 erscheinen die beiden Vinylprotonensignale der γ-Benzylidengruppen bei δ 6,5 und δ 6,2; das letztere Signal überdeckt teilweise das des ringständigen Vinylprotons, das nach D_2O-Zugabe langsam verschwindet. Die Signale für die beiden NH-Gruppen liegen bei δ 9,6 und 9,9. Das Fehlen einer Methylen-Absorption oder eines Methinprotonensignals zeigt, daß 77 in Dimethylsulfoxyd praktisch vollständig in der Enolform vorliegt.

Anhand des Modells läßt sich zeigen, daß eine planare Konformation von 77 behindert ist, weil der Lactamsauerstoff oder die Hydroxyl-Gruppe von Ring A dem Benzylidenrest von Ring B zu nahe kommt. Ring A und B dürften jedoch nur mäßig gegeneinander verdreht sein, da ein D_2O-Austausch des α-ständigen Vinylprotons in 77 möglich ist. Die bathochrome Verschiebung des UV-Maximums beim Übergang von 4 (324 nm) z 77 (339 nm) spricht ebenfalls dafür, daß die ebene Anordnung der beiden Lactamringe und damit die Konjugation nicht wesentlich beeinträchtigt ist. Die weitgehende Koplanarität in 77 bei offenbar geringer sterischer Hinderung läßt sich jedoch nur mit der Z-Konfiguration der γ-Benzylidengruppe von Ring B vereinbaren.
Die E-Konfiguration würde dagegen zu einer Überschneidung des Ringes A mit dem Aromaten von Ring B führen, gleichgültig um welchen Winkel man den Phenylrest verdreht.



Z-Konfiguration



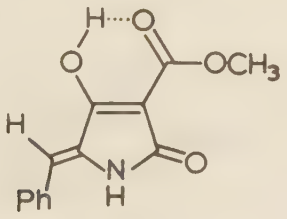
E-Konfiguration

Diese Überlegungen zu der bisher offengelassenen Konfiguration der γ-Benzylidengruppe wird man auf alle Verbindungen, die sich von 4 ableiten, übertragen dürfen. Die NMR-Spektren bestätigen eine einheitliche Konfiguration, da eine Aufspaltung für das

exocyclische Vinylproton bis auf wenige Ausnahmen fehlt. Die Abweichungen können auf geometrische Isomerie im α-Substituenten zurückgeführt werden (s. S. 47)

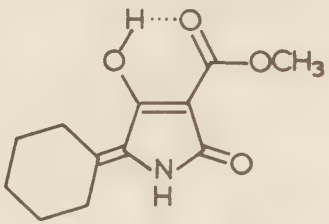
Wie das Modell zeigt, behindern sich auch in der günstigeren Z-Konfiguration der γ-Benzylidengruppe der o-Wasserstoff des Phenylrestes und der Lactamwasserstoff etwas.

Daß die Verdrehung des Phenylrestes nicht groß sein kann, darf man aus dem Vergleich der UV-Maxima von 48 und 79 schließen. Mäßige sterische Hinderung der Koplanarität beeinflußt nämlich die Lage des Maximums wenig, deutlicher jedoch die Absorptionsintensität; bei großen Winkeln aber nehmen Absorptionswellenlänge und Intensität rasch ab[21].



(341 nm)

48



(293 nm)

79

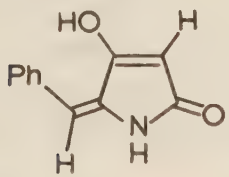
Dieses Bild von den sterischen Verhältnissen der γ-Benzylidengruppe erklärt auch, warum N-Benzoyl-tetramsäuren wie von K.K. Harigel festgestellt wurde[4] um etwa 20 nm kürzerwellig als die entsprechenden Tetramsäuren absorbieren: Die Benzoylgruppe erzwingt eine stärkere Verdrehung des benachbarten Phenylrestes als ein Wasserstoffatom.

b) Benzalazlacton

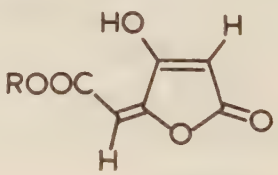
Die Synthese von 4 erfolgte, wie anfänglich beschrieben, aus Benzalazlacton (Fp. 166°C). Die einzelnen Synthesestufen verlaufen unter Bedingungen, bei denen eine cis-trans-Isomerisierung äußerst unwahrscheinlich ist. Das Azlacton dürfte daher dieselbe Kon-

figuration aufweisen, die im letzten Abschnitt für die γ-Benzyliden-tetramsäuren abgeleitet wurde. Eine Literaturdurchsicht zeigte, daß ein "labiles Isomer" existiert (Fp. 150°C), über dessen Konfiguration unterschiedliche Meinungen bestehen; die früheren Untersuchungen liefern jedenfalls keine stichhaltigen Beweise, die unseren Befund hätten bestätigen oder widerlegen können[22 - 25].

Wir versuchten nun, unsere stereochemische Vorstellung auf folgendem Weg zu untermauern: Aus dem labilen Isomer des Benzalazlacton sollte das entsprechende Isomer von 4 (80) entstehen. Ein Spektrenvergleich der geometrischen Isomere von 4 hätte dann mit großer Wahrscheinlichkeit eine klare Aussage erlaubt; z. B. wäre im NMR-Spektrum von 80 eine long-range-Kopplung des exocyclischen mit dem γ-ständigen Vinylproton zu erwarten gewesen, wie dies bei der recht ähnlichen Tetronsäure 81 der Fall ist[26].



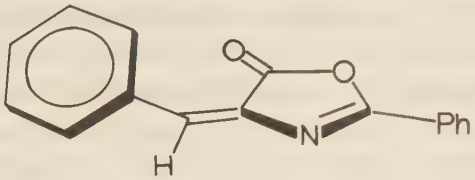
80
(nicht erhalten)



81

Das labile Azlacton-Isomer (Fp. 150°C) acylierte jedoch Kaliummalonester nicht. So konnte nach 6 Stunden bei 40°C unverändertes Azlacton fast quantitativ wiedergewonnen werden; ein kleiner Teil war offenbar zum stabilen Isomer (Fp. 166°C) umgelagert worden und hatte mit Kaliummalonester reagiert (s. S. 2). Das höherschmelzende Isomer acyliert nämlich unter den angegebenen Bedingungen Kaliummalonester innerhalb von 15 Minuten. Für die Reaktionsträgheit des labilen Isomers machen wir eine sterische Angriffshinderung großer Anionen verantwortlich. Kleine Nucleophile wie Hydroxyl- und Methylationen können hingegen noch reagieren. Dabei nehmen wir für das labile Isomer eine Nachbarschaft von Phenylrest und Carbonylgruppe an (E-Konfiguration), die den Aromaten anders als beim höherschmelzenden Azlacton zwingt, etwas aus der Ebene herauszudrehen. Diese Verdrehung halten wir für die

Ursache der verminderten Stabilität und der geringeren UV-Absorptionsintensität. Die Wellenlänge des UV-Maximums dagegen ist, wie oft in solchen Fällen, nicht verändert.



E-Konfiguration

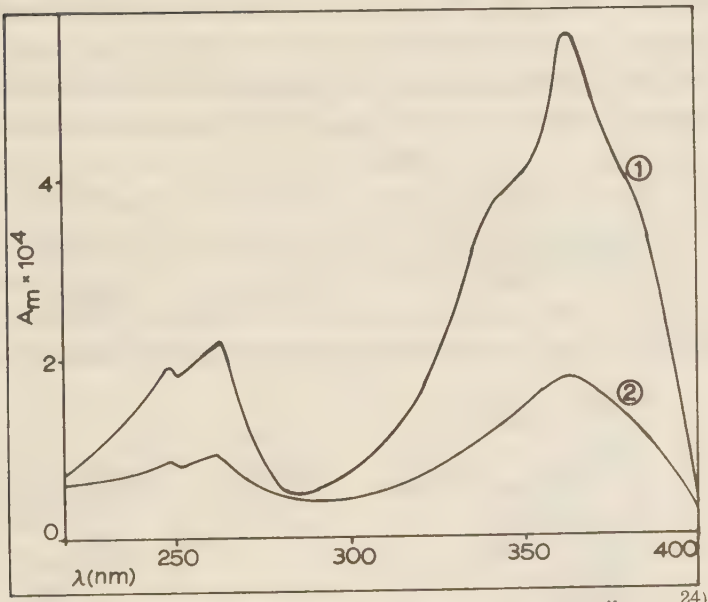


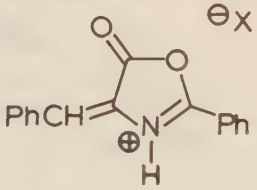
Abb. 9: UV-Spektren der cis-trans-isomeren Benzalazlactone in Äthanol[24)]

① = stabiles Isomer (Fp. 166°C); λ max: 362 nm; Konz. 1,784 · 10^{-5} Mol; ε = 36 000;

② = labiles Isomer (Fp. 150°C); λ max: 362 nm; Konz. 4,02 · 10^{-5} Mol; ε = 4 900;

Brocklehurst et al. schreiben demgegenüber dem labilen Benzalazlacton die Z-Konfiguration zu mit der Begründung[25], daß der labilen Form das cisoid konjugierte System zukommen müsse, weil dessen Längsausdehnung geringer sei als die des transoiden Systems. Das Modell zeigt aber, daß der Längenunterschied gering ist und kein gewichtiges Gegenargument zu unseren Begründungen und Erfahrungen darstellt.

Von G.V. Boyd war vor einiger Zeit das Perchlorat des Benzalazlactons hergestellt worden, ohne daß er eigene Angaben über die Konfiguration der Benzalgruppe gemacht hätte[27]. Bei unseren Versuchen, die Herstellung des labilen Azlactons zu verbessern, erhielten wir aus der stark schwefelsauren Lösung des stabilen Benzalazlactons ein Hydrogensulfat. Des weiteren bekamen wir ein Tetrafluoroborat, als wir mit Meerwein-Salz das N-Alkylbenzalazlacton darstellen wollten. Es handelt sich in allen Fällen um Salze des labilen Isomers (82 - 84), wie die Hydrolyse zum labilen Azlacton zeigt.

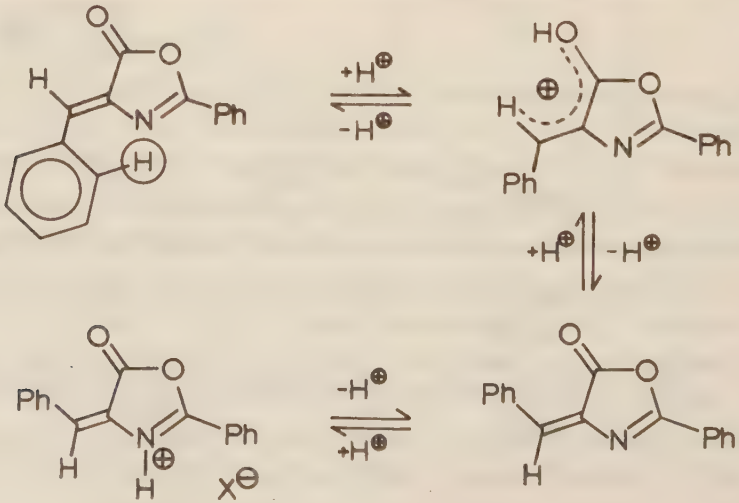


82 : X = $ClO_4^{\ominus}$

83 : X = $HSO_4^{\ominus}$

84 : X = $BF_4^{\ominus}$

Die cis-trans-Umlagerung durch Säure erklären wir mit folgendem Mechanismus:

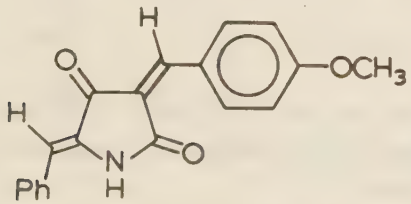


Die Protonierung des N im stabilen Azlacton ist durch den Phenylrest erschwert. Nach der Umlagerung steht der Protonierung nichts mehr im Wege. Wegen der geringen Löslichkeit des Salzes kann die Umlagerung quantitativ verlaufen.

In dem hier geschilderten Verhalten der isomeren Benzalazlactone sehen wir eine Stütze für die Konfigurationszuordnung bei den Azlactonen und damit bei den γ-Benzylidentetramsäuren.

c) α-Alkyliden-pyrrolidin-2,4-dione

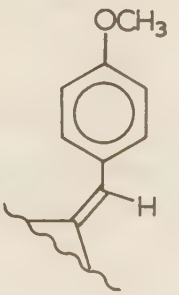
Im Gegensatz zur einheitlichen Konfiguration der Benzylidengruppe der Tetramsäure kommen bei α-Alkyliden-Gruppen der pyrrolidin-2,4-dione beide Konfigurationen vor, wie die Aufspaltung der Signale in den NMR-Spektren z. B. von 12, 13 oder 20 zeigt. Das Verhältnis der Isomeren in den genannten Fällen beträgt ungefähr 3 : 2. Bei 18 und einigen anderen α-Alkyliden-Verbindungen konnte NMR-spektrometrisch keine Isomerie festgestellt werden. Daß auch hier geometrische Isomere vorliegen, ließ sich durch säulenchromatographische Trennung von 18 in die beiden Komponenten zeigen. Eine Konfigurationszuordnung wurde nicht versucht.



(392 nm)

18

bzw.



d) 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren

Klar läßt sich die sterische Anordnung bei 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren aus den NMR- und IR-Spektren erkennen. Während das Enolsignal in den NMR-Spektren der

einfachen α-Alkyltetramsäuren (33, 40 und 42) vorhanden ist, fehlt es bei den 3,3'-Alkyliden-bis-tetramsäuren (s. Abb. 2). Das ist typisch für intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen vieler Säuren.

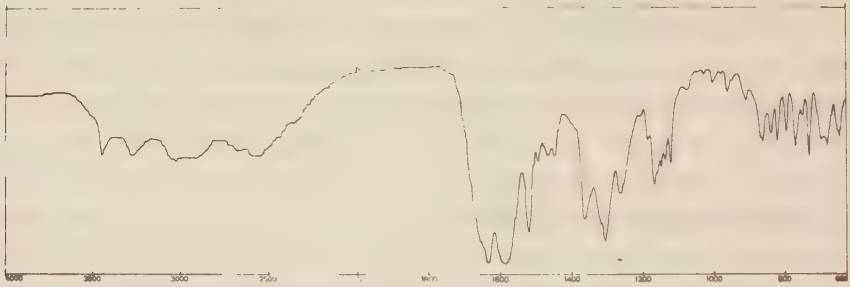
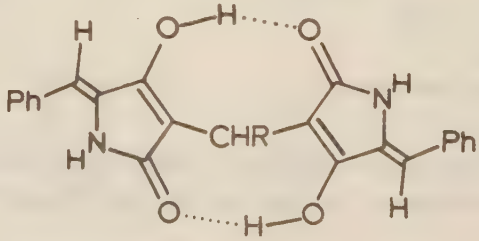


Abb. 10: IR-Spektrum von 23

Auffallend ist die außerordentlich starke, von etwa 3000 cm^{-1} bis 2500 cm^{-1} reichende OH-Absorption im IR-Spektrum. Derartige Banden wurden von Rasmussen bei Dimeren des 1,3-Cyclohexandions und manchen Carbonsäuren gefunden[28]. Man erklärt diese Erscheinung durch eine starke mesomeriestabilisierte Wasserstoffbrückenbindung der Dimeren.

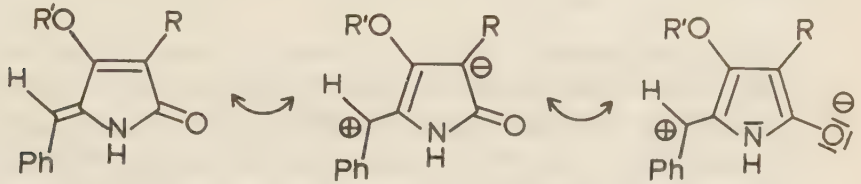
Die α-Alkyliden-bis-tetramsäuren können als vinyloge Säuredimere deshalb mit Wasserstoffbrücken wie folgt formuliert werden:



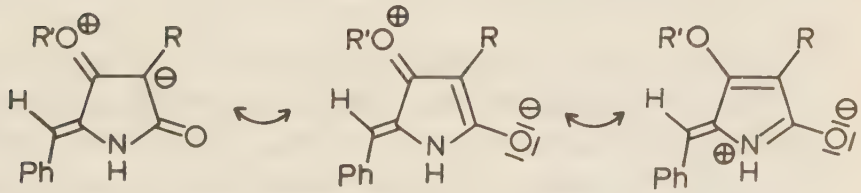
C. Spektren der verschiedenen Verbindungstypen

Die Aussagen der verschiedenen Spektrenarten ergeben ein klares Bild von der Elektronenverteilung in den einzelnen Verbindungstypen.

a) α-Alkyl- und α-unsubstituierte Tetramsäure, sowie deren O-Alkyl und O-Acyl-Derivate (Typ I)



IA IB IC



ID IE IF

I B und I C sollen auch die Grenzstrukturen repräsentieren, deren positive Ladung über den Aromaten verteilt ist.

UV-Spektren

Verbindungen des Typs I haben ein Maximum bei etwa 325 nm. Als Hauptchromophor ist die darin enthaltenen Teilstruktur eines Phenyl-butadiens anzusehen. Die OR'- und die Lactam-Gruppe wirken sich offensichtlich auf die Lage des Maximums wenig

aus; denn auch die Ketoform von 4 (λmax in Dioxan : 325 nm)+) absorbiert bei fast der gleichen Wellenlänge wie die Enolform von 4 (λmax in Methanol/HCl : 324 nm). Dies ist nicht erstaunlich, da Keto- und Enol-Form als Styrylketon bzw. Phenylbutadien iso-π-elektronisch sind.

Die geringe Bedeutung der Lactamcarbonylgruppe in optischer Hinsicht hat folgende Gründe:

1) Die Lactamgruppe liegt außerhalb der Richtung, in welcher das Konjugationssystem die größte Längsausdehnung hat (vom Phenylrest nach R). Außerdem steht einer stärkeren Einbeziehung in das Elektronensystem des Hauptchromophors im Sinne der Grenzformeln I C und I E die Eigenmesomerie der Amidgruppe im Sinne von I F im Wege. Die Eigenständigkeit einer Amidgruppe zeigt sich z. B. darin, daß bei α-Pyridon nicht einmal die aromatische Resonanzenergie für eine nennenswerte Tautomerie zum α-Hydroxypyridin ausreicht.

2) Neben der Ausdehnung des π-Elektronensystems ist für die Lage des Absorptionsmaximums ausschlaggebend, wie weit Einfach- und Doppelbindung einander angeglichen sind[31]. Die Resonanz der OR'- und Lactam-Gruppe in Typ I wirkt sich qualitativ so aus, daß der Bindungsausgleich im Hauptchromophor durch den Beitrag von Grenzformel I C gefördert, durch den von I D und I E jedoch vermindert wird. Die Effekte dürften sich weitgehend kompensieren.

3) Der Einfluß des Lactam-Stickstoffs auf das Butadien-System ist zu vernachlässigen, wie folgender Vergleich zeigt: Zimtsäureester absorbiert bei 278 nm, α-Benzamidozimtsäureester bei 280 nm.

Unter diesen Gesichtspunkten ist es verständlich, daß bei der Salzbildung das Maxi-

---

+) Zum Vergleich der beiden Werte müssen nach den Regeln von R. B. Woodward und L. Fieser zum Meßwert in Dioxan noch 5 nm addiert werden[29, 30].

mum der Verbindungen von Typ I hypsochrom (nach ca. 313 nm; s. S. 17) verschoben wird: jetzt entfällt der Bindungsausgleich im γ-Benzylidenrest im Sinne der Grenzformel I B und I C.

NMR-Spektren

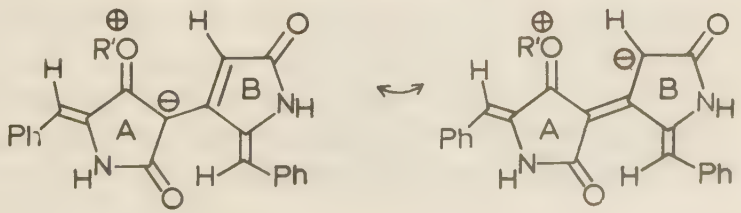
Durch die chemische Verschiebung der Vinylprotonen in den NMR-Spektren gewinnt man ebenfalls einen guten Einblick in die elektronischen Verhältnisse.

Ringständige Vinylprotonen kommen in der Enolform von 4, in dessen Äthern (85, 86) und Estern (43, 44) sowie bei der Anhydrotetramsäure 77 und ihrem Methyläther 78 vor. Das entsprechende Signal in den NMR-Spektren findet man im Falle von 4 und seinen Äthern bei δ 5,2 - 5,3, bei den übrigen Verbindungen bei δ 6,0 - 6,2.

Diese Befunde dürften so zu interpretieren sein, daß bei dem Enol 4 und seinen Äthern entsprechend den Grenzstrukturen I B und I D die Elektronendichte in α-Position erhöht ist. Dadurch wird das Vinylproton stärker abgeschirmt als bei den Estern von 4, in welchen der Acylrest Ladung vom ß-ständigen Sauerstoff übernimmt und so den Beitrag von I D vermindert.

Die Tatsache, daß die Signale der α-ständigen Vinylprotonen von 77 und 78 bei tieferem Feld gefunden werden als bei 4 und seinen Äthern, dürfte zwei Ursachen haben:

1) Der Grenzformel I D in 4 entsprechen die Grenzformeln G und H bei 77. Die negative Partialladung ist deshalb in den α-Positionen der Ringe A und B von 77 und 78 geringer als in der α-Position von 4 und seinen Äthern.

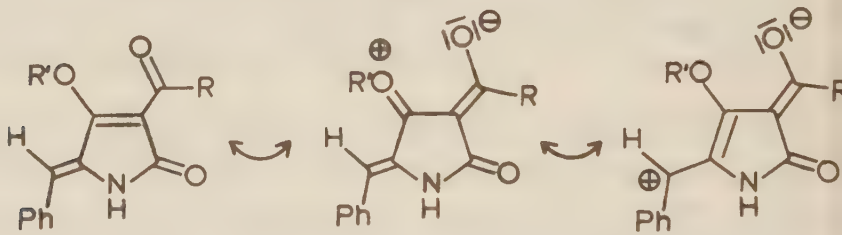


G H

2) Die Ladungsdichte in der α-Stellung von Ring B sollte auch durch die etwas gestärte Koplanarität der Lactamringe vermindert sein.

Die α-ständigen Vinylprotonen der Verbindungen vom Typ I absorbieren alle bei höherem Felde als die exocyclischen Vinylprotonen (δ 6,2 - 6,4). Dies dürfte so zu verstehen sein, daß die abschirmende Ladungsdichte in α-Position größer ist als am betreffenden C-Atom der γ-Vinylgruppe. (s. Grenzformeln I B, I C, I D).

b) α-Acyltetramsäuren und Derivate (Typ II)



UV-Spektren

Durch die α-Acylgruppe ist der Hauptchromophor länger als bei Typ I. Dementsprechend liegen die Maxima bei den Verbindungen von Typ II vergleichsweise um ca. 20 nm bathochrom verschoben. So absorbiert der Methyläther von 4 (85) bei 324 nm, der Äther der α-Acetyltetramsäure (49) bei 348 nm.

Bei Ersatz des O in der ß-Stellung durch N ist eine leichte hypsochrome Verschiebung des Maximums zu beobachten, wie ein Vergleich von 49 (λ max 348 nm) und 56 (λ max 340 nm) zeigt. Die Ursache dafür ist in einer stärkeren Beteiligung der entsprechenden Grenzform II B zu suchen, durch die der Bindungsausgleich entlang des Hauptchromophors etwas vermindert wird.

Durch diese Deutung wird auch verständlich, warum bei der Methylierung von 45 zu 49 keine hypsochrome Verschiebung eintritt, wie dies bei den anderen chelatisierenden ß-Keto-Carbonylverbindungen üblich ist (z. B. $\Delta\lambda$ max bei der O-Methylierung von Acetessigester = 12 nm). Beim Acetessigester oder auch Salicylaldehyd wird durch Methylieren die stärker auxochrome Hydroxylgruppe beseitigt, die den Bindungsausgleich durch Wasserstoffbrückenbindung begünstigte. Soweit die Chelatisierung betroffen ist, gilt für 45 zwar das Gleiche, jedoch wirkt sich die Methylierung auf den Gesamtchromophor aus (der beim Acetessigester fehlt). Dabei wird durch Schwächung der Mesomerie im Sinne von II B, die sich nachteilig auf den Bindungsausgleich im Hauptchromophor auswirkt, das Maximum sogar etwas bathochrom verschoben.

Beim Übergang von α-Acyl- zu α-Alkoxycarbonyltetramsäuren beobachtet man eine hypsochrome Verschiebung des Maximums; z. B. absorbiert 49 bei 348, 50 dagegen bei 342 nm. Der Grund dafür ist die Resonanz der Estergruppe, die die Mesomerie gemäß Grenzformel II B und II C im Vergleich zu den Acyltetramsäuren behindert.

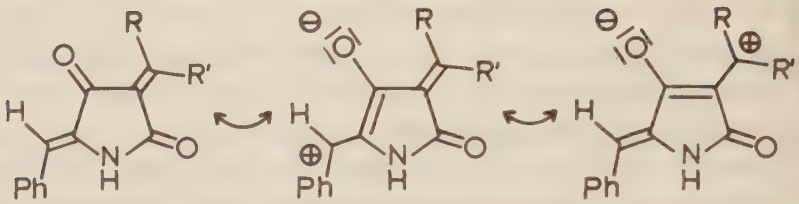
IR-Spektren

Die Lactambande von Verbindungen des Typs II (ca. 1705 cm^{-1}) tritt bei etwas höheren Wellenzahlen auf als die der Verbindungen des Typs I (ca. 1680 cm^{-1}). Der vergleichsweise stärkere Doppelbindungscharakter der Lactam-Carbonylgruppe im Typ II weist auf ihre noch weitergehende Isolierung vom Hauptchromophor hin, die dem dominierenden Beitrag von II B und II C zuzuschreiben ist.

NMR-Spektren

Die Signale der exocyclischen Vinylprotonen erscheinen bei δ 6,5 - 6,8. Offensichtlich ist die Abschirmung dieser Protonen geringer als bei Typ I (δ 6,2 - 6,4). Die Positivierung des benachbarten C-Atoms muß daher in Verbindungen des Typ II stärker sein. Die NMR-Spektren bestätigen damit die aus den UV-Spektren gewonnene Erkenntnis: Grenzform II C bei Verbindungen von Typ II ist gewichtiger als die entsprechende Grenzform bei Typ I.

c) α-Alkyliden- sowie α-Isonitroso-tetramsäure (Typ III)



IIIA IIIB IIIC

UV-Spektren

Die Verbindungen von Typ III sind, sofern R bzw. R' keine konjugierten Doppelbindungen enthalten, iso-π-elektronisch mit denen des Typs II. Erstere stellen jedoch im wesentlichen ein gekreuzt konjugiertes System dar, was sich störend auf den Bindungsausgleich auswirkt. Dies zeigt ein Vergleich der α-Hydroxymethylen-Verbindung 52 (λmax 290 nm) mit α-Acetyltetramsäureäther 49 (λmax: 348 nm). Das erstgenannte Maximum liegt auch beträchtlich kürzerwellig als das der Ketoform von 4 (λmax 329 nm). Selbstverständlich beeinflussen mesomeriefähige Substituenten R und R' die Lage der Absorptionsmaxima. So zeigen die Aldolkondensate aus 4 und Benzaldehyd (22), Zimtaldehyd (16) und p-Dimethylaminobenzaldehyd (17) Maxima von 340, 390 bzw. 480 nm. Ist R bzw. R' dagegen eine Nitrophenylgruppe, so kann zwischen ß-Carbonyl- und der Nitrogruppe kein nennenswerter Bindungsausgleich erfolgen. Das Absorptionsmaximum für 21 bei 320 nm liegt infolgedessen im Bereich der Ketoform von 4 (329 nm).

IR-Spektren

Vergleicht man die Absorptionen der Carbonylgruppen von Verbindungen des Typ III mit der entsprechenden Bande von 4 (Keton: ν_{CO} 1750 cm^{-1}), so findet man erstere bei niedrigeren Frequenzen wegen zusätzlicher Polarisierung im Sinne der Grenzformel III C. Demgemäß ist die Lage der Absorptionsbanden von der Mesomeriefähigkeit

des α-Substituenten abhängig. So wird bei der p-Dimethylaminobenzylidenverbindung eine Bande bei 1705 cm^{-1}, bei der p-Nitrobenzylidenverbindung dagegen bei 1735 cm^{-1} beobachtet.

Die Lactamcarbonylgruppe bei Typ III verliert verglichen mit 4 (ν_{CO} 1710 cm^{-1}) ebenfalls an Doppelbindungscharakter, weil sie mit der α-Alkyliden-Gruppe in ähnlicher Mesomeriebeziehung steht wie die ß-Carbonylgruppe. Der Polarisierungseffekt ist hier jedoch, wie zu erwarten, geringer ($\Delta\nu$ = 10 - 20 cm^{-1}).

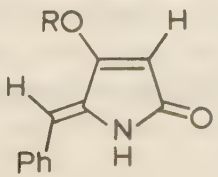
NMR-Spektren

Die γ-ständigen Vinylrpotonen in den Verbindungen vom Typ III absorbieren bei δ 6,3 - 6,6. Die Abschirmung entspricht einer Mittelstellung zwischen der Situation bei Typ I und Typ II.

Die Signale für die Vinylprotonen der α-Alkylidengruppen erscheinen bei relativ tiefem Feld (δ 7,1) im Bereich der Phenylprotonen und zeigen die besonders große Positivierung des benachbarten C-Atoms an. Hierfür ist die "doppelte Mesomeriebeziehung" der α-Alkylidengruppe (zur ß-Carbonyl- und Lactam-Gruppe) verantwortlich.

D. Acidität der Tetramsäuren

Wie der Name schon sagt, handelt es sich um acide Stoffe. Die Enolgruppe von 4 läßt sich mit Äthanol/HCl oder Methanol/HCl zu den Enoläthern (85, 86) 'verestern'. 86 wurde durch Behandeln von 4 mit Diazomethan schon von K.K. Harigel hergestellt[4], der auch die Löslichkeit der Tetramsäuren in wäßriger Hydrogencarbonatlösung erwähnt.



85 : R = C_2H_5 (323 nm)

86 : R = CH_3

Dies zeigt, daß man Tetramsäuren mit Recht als vinyloge Carbonsäuren bezeichnen kann. Dem entsprechen auch die IR-Spektren (s. S.48), die breite Banden zwischen 3000 und 2500 cm^{-1} aufweisen. Angaben von Aciditätskonstanten sind anscheinend weder für γ-ungesättigte noch für γ-gesättigte Tetramsäuren vorhanden. Für eine geschlossene Betrachtung der Eigenschaften von Tetramsäuren erschien die Bestimmung der pK-Werte notwendig.

Die in Frage kommenden Tetramsäuren sind durchweg in Wasser schwer löslich. Sie wurden deshalb in Äthanol/Wasser-Gemischen titriert, wobei der Äthanolgehalt von 90 nach 30 Gewichtsprozent stufenweise um 10 % vermindert wurde, so daß eine sinnvolle Extrapolation auf reines Wasser möglich war (Verfahren s. exper. Teil). Die Ergebnisse sind in Tab. 3 (mit einem Mittelwert bei 50 % Äthanol) zusammengefaßt.

	Bestimmung in ÄtOH / H_2O				Extrapoliert auf
	100 % ÄtOH	90 % ÄtOH	50 % ÄtOH	30 % ÄtOH	reines Wasser
4	7,52	7,25	6,35	5,90	5,05
33	5,55	5,50	4,78	4,50	4,20
40	8,07	8,03	7,15	6,62	5,94
41	7,55	7,45	6,42	5,90	5,10
24	5,22	5,25	4,83	4,45	3,90
26	6,50	6,10	5,05	4,66	4,01
45	3,10	4,18	4,20	4,03	3,70
46	3,12	4,20	4,25	4,05	3,72

Tab. 3: pK-Werte einiger Tetramsäuren

Man erkennt, daß einige Verbindungen eine geringe Abhängigkeit vom Lösungsmittel zeigen (45, 46), bei anderen jedoch sind erhebliche Unterschiede der pK-Werte in reinem Äthanol und Wasser vorhanden (vgl. Abb. 11).

Die Kurven aller nicht chelatisierenden Tetramsäuren zeigen einen fast linearen Verlauf mit kontinuierlichem Absinken der pK-Werte bei abnehmender Äthanolkonzentration. Dies ist bedingt durch die gegenüber Äthanol größere Basizität des Wassers so-

wie durch seine stärker solvatisierenden Eigenschaften, die sich besonders auf die Stabilisierung der Anionen auswirken.

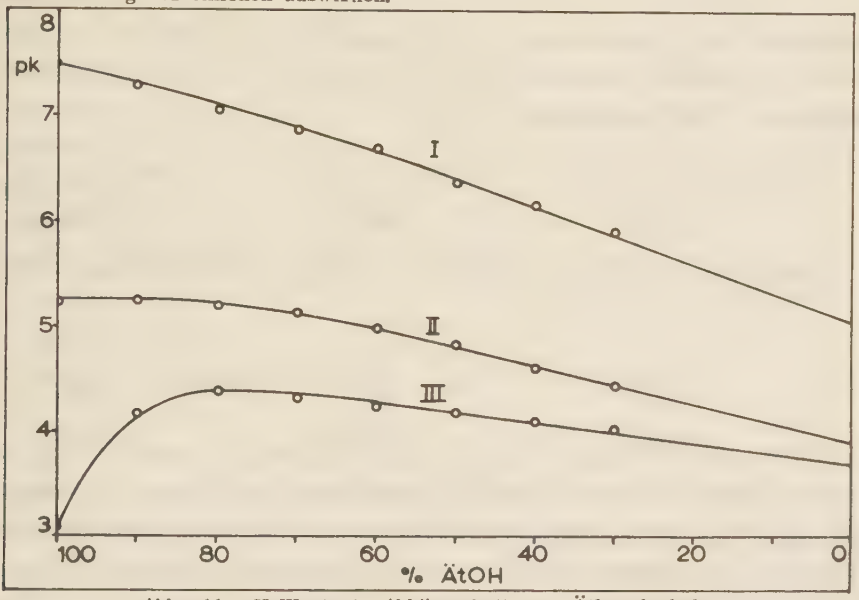


Abb. 11: pK-Werte in Abhängigkeit vom Äthanolgehalt

I = 4

II = 3,3'-Benzyliden-bis-tetramsäure (24)

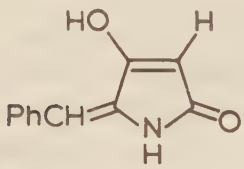
III = α-Acetyltetramsäure (45)

Bei den chelatisierenden Verbindungen (45, 46) dagegen durchläuft die Kurve der pK-Werte ein Maximum zwischen 90 und 70 % Äthanol (vgl. Abb. 11), die Minima zeigen einen pK von 3,10 und 3,12 in reinem Äthanol bzw. 3,70 und 3,72 in reinem Wasser. Wasser stört durch Solvatation die Wasserstoffbrückenbindung in Chelaten stärker als Äthanol, erhöht also die Acidität und verursacht das kontinuierliche Absinken der pK-Werte bei Äthanolkonzentrationen von 70 - 0 %. Den Anstieg der Acidität bei höheren Äthanolkonzentrationen konnten wir bisher nicht deuten.

Verständlich dagegen ist die höhere Acidität der chelatisierenden Tetramsäuren gegenüber den nicht chelatisierenden: sie beruht hauptsächlich auf der stärkeren Ladungsde-

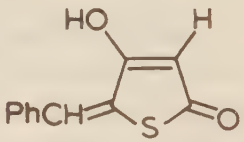
lokalisierung im Anion.

Die Werte der Tab. 3 ergeben auch, daß Tetramsäuren weniger acide sind als die Schwefel- und Sauerstoff-Analogen. Dies zeigt ein Vergleich von 4 mit der entsprechenden Tetron- und Thiatetron-Säure[32, 33].



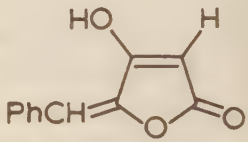
4

pK 5,05



87

pK 4,45



88

pK 4,34

Die Ursache der schwächeren Acidität von 4 dürfte darin liegen, daß der Stickstoff die benachbarte Carbonylgruppe stärker polarisiert als der Schwefel oder Sauerstoff. 4 besitzt daher den Charakter einer vinylogen Carbonsäure in geringerem Maße als 87 und 88.

Die recht großen, mit Essigsäure (pK_S = 4,76) vergleichbaren Aciditäten der Tetramsäure bedürfen einer Erklärung, da entsprechende offenkettige ß-Dicarbonylverbindungen, wie Tab. 4 zeigt, weit weniger acide sind.

Die geringere Acidität der offenkettigen ß-Dicarbonylverbindungen beruht darauf, daß die Bildung des planaren, mesomeriestabilisierten Anions aus der Ketoform mit dem Verlust an Freiheitsgraden verbunden ist. Die Dissoziation der Enolform führt praktisch zu keiner weiteren Versteifung des Moleküls, doch geht dabei die Wasserstoffbrückenbindungsenergie verloren.

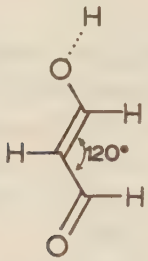
Tab. 4: pK_S-Werte einiger ß-Dicarbonylverbindungen [12, 18, 34]

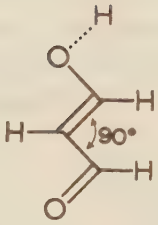
	pK_{Enol}	pK_{Keton}
Acetylaceton	8,18	8,13
Acetessigester	8,09	10,49
Malonester	--	13,30
Meldrumsäure	4,83	
Dimedon	5,10	5,23
Tetronsäure	3,76	
Cyclopentandion-1,3	4,50	
2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-cyclobutan	2,80	

Bei den cyclischen ß-Dicarbonylverbindungen ist die Protonenabspaltung energetisch günstiger, da beide Formen, die Ketoform annähernd und die nicht chelatisierfähige Enolform völlig, in der für die Resonanzstabilisierung des Anions notwendigen Lage fixiert sind. Demnach ist die Dissoziation weder durch nennenswerte Entropieabnahme[34] bei der Ketoform noch durch den Verlust einer Wasserstoffbrückenbindung bei der Enolform erschwert.

Die von Sechsringen zu den Vierringen ansteigende Acidität hat mit der Ringspannung zu tun (s. Tab. 4). R. Gompper und H.U. Wagner haben in einer bisher unveröffentlichten Arbeit die Säurestärke von 1,3-Diketonen (Enolform) diskutiert. Unter der Annahme, daß am α-C-Atom Winkel von 120^o bzw. 90^o vorliegen, wurden Hückel-Rechnungen durchgeführt.

Gesamtenergie (eV)





			ΔeV
Enol	- 535,27	- 532,93	+ 2,34
Enolat	- 531,08	- 528,78	- 2,30
	+ 4,19	+ 4,15	0,04 eV
			≈ 1 Kcal

Sie ergeben, daß das Anion bei der 90°-Konformation um ca. 1 Kcal/Mol stabiler ist als bei der 120°-Konformation. Die 90°-Konformation sollte also saurer sein.

Auch aus Solvatationsgründen dürfte die Protonenabspaltung aus der 90°-Konformation günstiger sein, da deren enolische Hydroxylgruppe weiter ins Lösungsmittel hineinragt als die der 120°-Konformation (vgl. Solvatation von Diäthyläther und Tetrahydrofuram mit Wasser).

EXPERIMENTELLER TEIL

Physikalische Meßgeräte

Kernresonanzspektrometer A-60A und T-60, Hersteller Varian; alle δ-Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als innerem Standard.
IR-Spektrophotometer INFRACORD 257, Hersteller Perkin-Elmer, Überlingen.
Ultraviolet-Visible-Spectrophotometer 137 UV, Hersteller Perkin-Elmer.
Schmelzpunktbestimmungspparat nach Dr. Tottoli, Hersteller W. Büchi, Flawil/Schweiz.
Massenspektrometer CH 7, Hersteller Varian.
C, H, N-Analyser, Modell 185, Hersteller Hewlett und Packard.

Ein Teil der Elementaranalysen wurde in den mikroanalytischen Labors von Fr. Ilse Beetz, Kronach, und Dipl.-Chem. Robert Glier, Röthlein, ausgeführt.

Die pK-Werte wurden mit folgenden Geräten bestimmt:
Titrigraph Type SBR 2 c, Titrator Type TTT 1 c und Auto-Bürette Type ABU 1 b, Hersteller Fa. Kurt Hillekus (Radiometer Kopenhagen) Krefeld Uerdingerstr. 463.

Spektraldaten

Soweit nichts anderes angegeben ist, beziehen sich die Spektraldaten bei den UV-Spektren auf methanolische Lösungen, bei den NMR-Spektren auf DMSO-d_6-Lösungen und bei den IR-Spektren auf KBr-Presslinge.

2-Carbonylmethoxy-3-oxo-4-benzamido-5-(4-antipyryl)-pent-4-en-säuremethylester (6)

3,59 g von 5 (0,01 Mol) werden zu 0,0095 Mol Kaliummalonsäure-dimethylester (aus 0,37 g Kalium und 1,32 g Malonester in 17 ml t-Butanol) und 10 ml Dimethoxyäthan gegeben. Das Gemisch wird unter gutem Rühren auf 70° erwärmt und sofort vom Heizbad genommen. Der entstandene Salzniederschlag wird noch warm abgesaugt und mit Dimethoxyäthan nachgewaschen. Die wässrige Lösung des Salzes liefert beim Ansäuern reines 6, das sich oberhalb 170° zersetzt. Rotbraune $FeCl_3$-Reaktion. Ausbeute 38 %.

$C_{26}H_{25}N_3O_7$ (491,37)

Ber. C 63,53; H 5,09; N 8,55

Gef. C 63,6; H 4,61; N 8,35

UV: λmax 233, 348 nm

IR: 1755, 1730, 1690 (CO) cm^{-1}

NMR: s. Abb. 1

1-Benzoyl-4-hydroxy-5-(4-antipyryl)-methylen-Δ^3-pyrrolin-3-carbonyäure-methylester (

4,91 g 6 werden in 80 ml Dimethoxyäthan 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man fällt mit Wasser aus und saugt ab. Das getrocknete Produkt ist bereits rein. Rotbraune $FeCl_3$-Reaktion. Zers. ab 200°. Ausbeute 92 %.

$C_{25}H_{21}N_3O_6$ (459,71)

Ber. C 65,56; H 4,51; N 9,12

Gef. C 65,40; H 4,40; N 9,00

UV: λmax 253, 350 nm

IR: 3400 - 3100 (OH, NH); 1720, 1690 (CO) cm^{-1}

4-Hydroxy-5-(4-antipyryl)-methylen-Δ^3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (9)

5,29 g des Kaliumsalzes von 6 (0,01 Mol) werden mit einer Lösung von 7,0 Natrium in 80 ml Methanol übergossen und 10 Min. gerührt. Anschließend wird 15 Min. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen das ausgefallene Salz filtriert. Ansäuern der wässrigen Salzlösung ergibt 9, das aus Methanol umkristallisiert wird. Rotbraune $FeCl_3$-Reaktion. Zers. ab 170°. Ausbeute 67 %.

$C_{18}H_{17}N_3O_5$ (355,41)

Ber. C 60,93; H 4,79; N 11,81

Gef. C 60,63; H 4,63; N 11,49

UV: λ max 242, 384 nm

IR: 3400 - 3000 (OH, NH); 1690 (CO) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 10,2 (s, 1H, D_2O); 9,7 (s, 1H, D_2O); 7,5 (d, 5H); 6,2 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,3 (s, 3H); 2,35 (s, 3H)

5-(4-Antipyryl)-methylen-pyrrolidin-2,4-dion (10)

3,55 g (0,01 Mol) 9 werden in 100 ml 5 %iger Kalilauge unter Rückfluß ungefähr 45 Min. erhitzt, wobei 9 in Lösung geht. Danach wird mit konz. Salzsäure stark angesäuert und schnell mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor rasch entfernt. Man nimmt das Rohprodukt mit warmen Methanol auf, filtriert und läßt bei -70° auskristallisieren. Die Sbustanz zersetzt sich ab 173°. Ausbeute 7 %.

$C_{16}H_{15}N_3O_3$ (297,49)

Ber. C 64,58; H 5,05; N 14,10

Gef. C 63,95; H 5,37; N 13,82

UV: λ max 361 nm

IR: 1730, 1700 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 11,3 (s, 1H, D_2O); 7,5 (d, 5H); 6,0 (s, 1H); 3,3 (s, 3H); 3,0 (s, 2H, D_2O); 2,3 (s, 3H)

3-Isopropyliden-5-(4-antipyryl)-methylen-pyrrolidin-2,4-dion (11)

2,97 g 10 (0,01 Mol) werden zu 3 ml Aceton und 20 ml Eisessig gegeben und 15 Min. auf 50° erwärmt. Das mit Wasser gefällte Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert. Rotbraune $FeCl_3$-Reaktion. Zers. ab 230°. Ausbeute 86 %.

$C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337,35)

Ber. C 67,81; H 5,65; N 11,34

Gef. C 67,40; H 5,47; N 11,17

UV: λ max 263, 405 nm

IR: 1715, 1680 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 12,3 (s, 1H, D_2O); 7,5 (d, 5H); 6,0 (s, 1H); 3,3 (s, 3H); 2,5 (d, 6H); 2,4 (s, 3H)

3-Isopropyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (12)

a) 1,87 g der Tetramsäure 4 (0,001 Mol), 2 ml Aceton, 20 ml Eisessig und 0,77 g Ammoniumacetat werden im Einschlußrohr 30 Min. auf 100° erhitzt. Die Substanz wird mit Wasser ausgefällt und aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle von Fp. 210° (Zers.). Ausbeute 41 %.

b) 1,87 g der Tetramsäure 4 (0,01 Mol) werden zu 150 ml Aceton gegeben und mit 5 ml konz. Salzsäure 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es fallen gelbe Kristalle aus. Ausbeute 77 %.

$C_{14}H_{13}NO_2$ (227,47)

Ber. C 77,03; H 5,74; N 6,20

Gef. C 73,61; H 5,44; N 5,91

UV: λ max 290 nm

IR: 3220 (NH); 1730, 1695 (CO); 1630 (C = C) cm^{-1}

NMR: δ 12,3 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,4 (s, 1H); 2,6 (d, 6H)

3-(1-p-Nitrophenyl)-äthyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (13)

Herstellung analog 12 aus 1,87 g der Tetramsäure 4 (0,01 Mol) und 1,65 g 4-Nitroacetonphenon. Orangene Kristalle (aus THF) vom Fp. 245° (Zers.). Ausbeute 47 %.

$C_{19}H_{14}N_2O_4$ (334,41)

Ber. C 68,30; H 4,19; N 8,39

Gef. C 68,83; H 4,46; N 8,30

UV: λ max 308 nm

IR: 3200 (NH); 1730, 1700 (CO); 1635, 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR: s. Abb. 3

3-Cyclopentyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (14)

Herstellung erfolgt analog 12 aus 1,87 g der Tetramsäure 4 (0,01 Mol), 0,077 g Ammoniumacetat (0,001 Mol), 0,84 Cyclopentanon (0,01 Mol) und 25 ml Eisessig. Gelbe Kristalle (aus Dioxan) vom Fp. 240° (Zersetz.). Ausbeute 68 %.

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253,63)

Ber. C 75,54; H 5,93; N 5,53

Gef. C 75,15; H 5,82; N 5,44

UV: λ max 288 nm

IR: 3200 (NH); 1730, 1695 (CO); 1630 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,3 (d, 1H), D_2O); 7,4 (M, 5H); 6,4 (d, 1H); 3,1 (m, 4H); 1,8 (m, 4H)

3-(1-Styryl)-äthyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (15)

Die Herstellung erfolgt aus 1,87 g der Tetramsäure 4 (0,01 Mol), 1,5 g Benzalaceton (0,01) Mol, 0,077 g Ammoniumacetat (0,001 Mol) und 25 ml Eisessig. Nach kurzem Erhitzen unter Rückfluß fallen hellrote Kristalle aus. Das umkristallisierte Produkt (aus Eisessig) schmilzt bei 235° (Zers.). Ausbeute 41 %.

$C_{21}H_{17}NO_2$ (315,39)

Ber. C 80,4; H 5,40; N 4,44

Gef. C 79,95; H 5,47; N 4,57

UV: λ max 279 nm

IR: 3190 (NH); 1710, 1690 (CO); 1630, 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,5 (s, 1H, D_2O); 8,8 (d, 0,5H); 8,6 (d, 0,5H); 7,4 (m, 11H); 2,8 (d, 3H)

3-Cinnamyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (16)

1,87 g der Tetramsäure 4 (0,01 Mol), 1,32 g Zimtaldehyd, 20 ml Eisessig und 0,77 g (0,001 Mol) Ammoniumacetat werden 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der mit Wasser gefällte Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert. Rote Kristallnadeln von Fp. 23 (Zers.). Ausbeute 53 %.

$C_{20}H_{15}NO_2$ (301,39)

Ber. C 79,87; H 4,99; N 4,66

Gef. C 79,51; H 4,87; N 4,32

UV: λ max 371 nm

IR: 3200 (NH); 1720, 1700 (CO); 1630, 1610 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,7 (s, 1H, D_2O); 8,2 (d, 1H); 7,5 (m, 12H); 6,5 (s, 1H)

3-p-Dimethylaminobenzyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (17)

Die Herstellung erfolgt analog 16 aus 1,87 g 4 (0,01 Mol) und 1,49 g Dimethylaminobenzaldehyd (0,01 Mol). Rote Kristalle (aus Dioxan oder Eisessig) vom Fp. 385° (Zers. Ausbeute 86 %.

$C_{20}H_{18}N_2O_2$ (318,61)

Ber. C 75,55; H 5,66; N 8,81

Gef. C 75,34; H 5,68; N 8,79

UV: λ max 478 nm

IR: 3160 (NH); 1710, 1690 (CO); 1630 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,3 (s, 1H, D_2O); 8,4 (d, 2H); 7,5 (m, 6H); 6,8 (d, 1H); 6,3 (s, 1H)

3-p-Methoxybenzyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (18)

Die Herstellung erfolgt analog 16 aus 1,87 g 4 (0,01 Mol) und 1,36 g p-Methoxybenzaldehyd. Orangene Kristalle (aus Dioxan/Wasser) vom Fp. 212°. (Zers.). Ausbeute 68 %.

Die Trennung der geometrischen Isomeren erfolgt über eine Trockensäule (Silicagel Woelm, Aktivitätsstufe I; Chloroform als Laufmittel). Die Isomeren unterscheiden sich im NMR-Spektrum geringfügig, was die Phenylprotonen betrifft. Unterschiede im Schmelzpunkt lassen sich wegen der Zersetzlichkeit nicht angeben.

$C_{19}H_{15}NO_3$ (305,41)

Ber.	C 74,8;	H 4,92;	N 4,59
Gef.	C 74,2;	H 4,91;	N 4,58

UV[+]: λ max 309, 383 nm

IR[+]: 3190 (NH), 1720, 1695 (CO), 1640, 1580 (C=C) cm^{-1}

NMR[+]: δ 10,8 (s, 1H); 8,0 - 7,2 (m, 10, H); 6,5 (s, 1H); 3,9 (s, 3H)

3-(Indol-3-methinyl)-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (19)

Die Herstellung erfolgt analog 16 aus 1,87 g 4 (0,01 Mol) und 1,47 g Indol-3-carbaldehyd (0,01 Mol). Dunkelrote Kristalle (aus Dimethylsulfoxid/Eisessig) vom Fp. 380° (Zers.). Ausbeute 71 %.

$C_{20}H_{14}N_2O_2$ (314,32)

Ber.	C 76,31;	H 4,46;	N 8,90
Gef.	C 76,67;	H 4,69;	N 8,87

+) (Isomerengemisch)

UV (Dioxan): λ max 290, 436 nm

IR: 3240 - 3190 (NH); 1710, 1680 (CO); 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR: Die Substanz ist nicht genügend löslich.

3-p-Nitrobenzyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (20)

Die Herstellung erfolgt analog 16 aus 1,87 g 4 (0,01 Mol) und 1,51 g p-Nitrobenzaldehyd (0,01 Mol). Rote Kristalle (aus Eisessig) vom Fp. 263° (Zers.). Ausbeute 62 %.

$C_{18}H_{12}N_2O_4$ (320,41)

Ber. C 67,62; H 3,76; N 8,76

Gef. C 67,19; H 3,74; N 8,63

UV: λ max 320 nm

IR: 3200 (NH); 1730 (CO); 1630, 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,9 (s, 1H, D_2O); 8,6 - 7,2 (m, 10 H); 6,6 (s, 1H)

3-o-Nitrobenzyliden-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (21)

Die Herstellung erfolgt analog 16 aus 1,87 g 4 (0,01 Mol) und 1,51 o-Nitrobenzaldehyd (0,01 Mol). Orangerote Kristalle (aus Eisessig) vom Fp. 250° (Zers.). Ausbeute 65 %.

$C_{18}H_{12}N_2O_4$ (320,41)

Ber. C 67,62; H 3,76; N 8,76

Gef. C 67,22; H 3,79; N 8,71

UV: λ max 320 nm

IR: 3200 (NH); 1735, 1710 (CO); 1630, 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 11,0 (s, 1H, D_2O); 8,6 - 7,2 (m, 10H); 6,5 (d, 1H)

3,5-Benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (22)

Die Herstellung erfolgt analog 16 aus 1,87 g 4 (0,01 Mol) und 1,06 g Benzaldehyd

(0,01 Mol). Orangerote Kristalle (aus Eisessig) vom Fp. 215° (Zers.). Ausbeute 57 %.

$C_{18}H_{13}NO_2$ (275,38)

Ber. C 78,61; H 4,73; N 5,09

Gef. C 77,83; H 4,52; N 5,06

UV: λ max 337 nm

IR: 3200 (NH); 1720, 1700 (CO); 1610, 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,8 (s, 1H, D_2O); 8,3 (m, 2H); 7,5 (m, 10H); 6,6 (s, 1H)

3,3'-(2-Nitrobenzyliden)-bis(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (23)

1,87 g 4 (0,01 Mol), 0,750 g o-Nitrobenzaldehyd, 20 ml Eisessig und 0,077 g Ammoniumacetat (0,001 Mol) werden 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das anfallende Pulver wird abgesaugt und mit Isopropanol ausgekocht. Farbloses Kristallpulver vom Fp. 250° (Zers.). Ausbeute 61 %.

$C_{29}H_{21}N_3O_6$ (507,12)

Ber. C 68,74; H 4,14; N 8,29

Gef. C 68,32; H 4,44; N 8,13

UV: λ max 324 nm

IR: 3450 - 2450 (NH, OH); 1660 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 9,7 (s, 2H, D_2O); 7,5 (m, 10H); 6,4 (s, 2H); 5,8 (s, 1H)

3,3'-Benzyliden-bis-(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (24)

Die Herstellung erfolgt analog 23 aus 1,87 g 4 (0,01 Mol) und 0,503 g Benzaldehyd (0,005 Mol). Farblose Kristalle (aus Ameisensäure) vom Fp. 239° (Zers.). Ausbeute 48 %.

$C_{29}H_{22}N_2O_4$ (462,50)

Ber. C 76,43; H 4,83; N 6,14

Gef. C 76,67; H 4,91; N 6,02

UV: λ max 325 nm

IR: 3450 - 2450 (NH, OH); 1660 (CO) cm^{-1}

NMR: s. Abb. 2

Hydrochlorid von 3,3'-(4-Pyridyl)-methylen-bis(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (25)

Die Herstellung erfolgt analog 23 aus 1,87 g 4 (0,01 Mol) und 0,504 g Pyridin-4-aldehyd (0,005 Mol). Das ausfallende Pulver wird abgesaugt, in Dioxan gelöst und mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Im Laufe weniger Stunden fällt das Hydrochlorid aus. In den Kristallen ist Dioxan im Mol-Verhältnis 1 : 1 enthalten. Durch Erhitzen auf 160° im Vakuum kann das Dioxan entfernt werden. Fp. 227°. (Zers.). Ausbeute 67 %.

$C_{28}H_{22}ClN_3O_4$ (499,87)

Ber. C 67,41; H 4,41; N 8,41

Gef. C 67,29; H 4,75; N 8,22

UV: λ max 232, 325 nm

IR: 3450 - 2450 (OH, NH); 1670 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 11,6 (3H, D_2O); 9,7 (2H, D_2O); 8,6 (d, 2H); 7,9 (d, 2H); 7,5 (m, 10H); 6,7 (s, 2H); 5,7 (s, 1H)

Hydrochlorid von 3,3'-(3-Pyridyl)-methylen-bis-(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (26)

Herstellung aus 1,87 g 4 (0,01 Mol), 0,504 g Nicotinaldehyd und 15 ml Eisessig. Beim Erwärmen auf 60° gibt man 5 Tropfen konz. Salzsäure zu. Nach wenigen Minuten fällt das Hydrochlorid von 26 als farbloses Pulver rein aus. Fp. 215° (Zers.). Ausbeute 90 %

$C_{28}H_{22}ClN_3O_4$ (499,87)

Ber. C 67,41; H 4,41; N 8,41

Gef. C 67,83; H 4,72; N 8,33

UV: λ max 326 nm

IR: 3450 - 2450 (OH, NH); 1670 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 10,7 (3H, D_2O); 9,8 (s, 2H, D_2O); 8,8 - 7,2 (m, 15H); 6,6 (s, 2H); 5,9 (s, 1H)

3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (27)

1,87 g 4 (0,01 Mol), 0,150 g Paraformaldehyd, 25 ml Eisessig und 0,077 g Ammoniumacetat werden 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen gelbliche Kristalle aus, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Fp. 245° (Zers.). Ausbeute 54 %.

$C_{23}H_{18}N_2O_4$ (386,39)

Ber. C 71,62; H 4,66; N 7,45

Gef. C 71,95; H 4,23; N 6,94

UV: λ max 326 nm

IR: 3450 - 2450 (OH, NH); 1660 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 9,5 (s, 2H, D_2O); 7,5 (m, 10H); 6,3 (s, 2H); 3,2 (s, 2H)

3,3'-Äthyliden-bis-(4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on) (28)

1,87 g 4 (0,01 Mol), 0,45 g Paraldehyd, 20 ml Eisessig und 0,077 g Ammoniumacetat (0,001 Mol) werden bei 120° 45 Min. im Einschlußrohr erhitzt. Die durch Wasser gefällte Substanz kristallisiert man aus Methanol um. Farblose Kristalle vom Fp. 200° (Zers.). Ausbeute 46 %.

$C_{24}H_{20}N_2O_4$ (400,58)

Ber. C 72,06; H 7,03; N 5,01

Gef. C 71,60; H 6,91; N 5,14

UV: λ max 327 nm

IR: 3450 - 2450 (OH, NH); 1670 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 9,6 (s, 2H, D_2O); 7,5 (m, 10H); 6,4 (s, 2H); 4,2 (q, 1H); 1,4 (d, 3H)

Bis-(2-oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-yl)-essigsäure (29)

1,87 g 4 (0,01 Mol), 1,5 g Glyoxylsäurehydrat, 20 ml Eisessig und 0,077 g Ammoniumacetat werden unter gutem Rühren auf 70° erwärmt. Nach einiger Zeit (etwa 20 Min.) fällt ein farbloses Pulver aus. Sofort danach wird abgesaugt und nachgewaschen. Farbloses Kristallpulver vom Fp. 245° (Zers.). Ausbeute 11 %.

$C_{24}H_{18}N_2O_6$ (430,49)

Ber. C 67,54; H 4,19; N 6,52

Gef. C 66,65; H 4,23; N 6,17

UV: λ max 324 nm

IR: 3450 - 2450 (OH, NH), 1750 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 11,2 (s, 1H, D_2O); 9,0 (s, 1H, D_2O); 7,4 (m, 10H); 6,3 (d, 2H); 4,6 (s, 1H)

Bis-(2-oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-yl)-essigsäure-methylester (30)

1,87 g 4 (0,01 Mol, 0,805 g Dimethoxyessigsäuremethylester, 20 ml Eisessig und 0,077 g Ammoniumacetat werden unter gutem Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach etwa 15 Min. fallen geringe Mengen von 55 aus. Man nimmt darauf vom Heizbad, saugt ab und fällt 30 durch Wasserzusatz aus dem Filtrat. Die getrocknete Substanz wird in wenig Methanol aufgenommen. Durch Kühlen und Anreiben erhält man ein farbloses Kristallisat vom Fp. 155° (Zers.). Ausbeute 32 %.

$C_{25}H_{20}N_2O_6$ (446,63)

Ber. C 67,61; H 4,51; N 6,33

Gef. C 67,28; H 4,48; N 5,97

UV: λ max 326 nm

IR: 3450 - 2450 (OH, NH); 1740 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 9,4 (s, 2H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,4 (s, 2H); 4,9 (s, 1H); 3,2 (s, 3H)

3-(1-p-Nitrophenyl-3-dimethylamino-prop-2-en-1-yliden)-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (31)

1,67 g von 14 (0,005 Mol) werden in 60 ml Dioxan heiß gelöst und mit 20 ml N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal versetzt. Nach sechsstündigem Stehen gießt man das Gemisch in Wasser, saugt den Niederschlag ab und trocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Silicagel Woelm für Trockensäulen; Chloroform als Laufmittel) gereinigt. Das in Tetrahydrofuran gelöste Produkt kristallisiert beim Abdunsten aus. Fp. 320° (Zers.). Ausbeute 24 %.

$C_{22}H_{19}N_3O_4$ (389,41)

Ber. C 68,00; H 4,92; N 10,79

Gef. C 67,63; H 4,83; N 10,57

UV: λ max 440 nm

IR: 3200 (NH); 1680 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 9,5 (1H, D_2O); 8,4 (d, 2H); 7,5 (m, 7H); 7,0 (d, 2H); 6,0 (m, 1H); 3,1 (s, 6H)

3-(2-hydroxy-1-naphtyl)-methyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (32)

2,805 g von 4 (0,015 Mol) und 2,162 g ß-Naphtol (0,015 Mol) werden in 50 ml Eisessig mit 0,45 g Paraformaldehyd 30 Min. erhitzt. Nach mehrstündigem Stehen fallen gelbliche Kristalle aus. Fp. 200° (Zers.). Ausbeute 63 %. Olivgrüne $FeCl_3$-Reaktion in Methanol/Wasser.

$C_{22}H_{17}NO_3$ (343,46)

Ber. C 77,0; H 4,96; N 4,08

Gef. C 70,3; H 4,99; N 4,00

UV: λ max 323 nm

IR: 3450 - 2450 (OH, NH); 1670 (CO); 1640, 1580 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,5 (s, 1H, D_2O); 8,0 (d, 1H); 7,5 (m, 10H); 6,3 (s, 1H); 3,9 (s, 2H)

3-(1-Hydroxy-2-trichlor-äthyl)-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (33)

Die Herstellung erfolgt aus 1,87 g der Tetramsäure 4 und 2,5 g Chloralhydrat. Nach dreistündigem Rühren bei 90° wird das bräunliche Gemisch steif. Durch Auskochen mit Wasser und Umkristallisieren aus Chloroform oder Essigester erhält man eine weiße Substanz vom Fp. 179° (Zers.). Ausbeute 33 %.

$C_{13}H_{10}Cl_3NO_3$ (334,56)

Ber. C 46,73; N 4,19; H 2,99; Cl 31,93

Gef. C 46,61; N 4,27; H 3,03; Cl 31,95

UV: λ max 318 nm

IR: 3430 (OH); 3200 - 2450 (OH, NH); 1670 (CO); 1650, 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,8 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,4 (s, 1H); 5,2 (s, 1H)

Hydrochlorid von 3-Methylaminomethyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (34)

0,8 g Methylaminhydrochlorid und 0,75 g Formalinlösung (~40%) werden zu 10 ml Äthanol gegeben. Diese Lösung läßt man 5 Min. stehen und gießt sie dann unter gutem Rühren in eine warme Suspension von 1,64 g der Tetramsäure 4 in 40 ml Äthanol. Die Suspension klärt sich unter Erwärmen. Bald danach fällt farblose Substanz aus. Fp. 180° (Zers.). Ausbeute 83 %.

$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$ (266,37)

Ber. C 58,6; H 5,64; Cl 13,3; N 10,51

Gef. C 58,7; H 5,61; Cl 12,9; N 10,44

UV: λ max 323 nm

IR: 3400 - 2450 (OH, NH_3^+); 1675 (CO); 1640 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,7 (s, 1H, D_2O); 8,6 (2H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,3 (s, 1H); 3,9 (m, 2H); 2,6 (s, 3H)

3-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (35)

0,75 ml (~40 %) Formalinlösung (0,011 Mol) und 1,5 Dimethylamin (0,012 Mol) werden in 10 ml Äthanol gelöst, 5 Min. stehengelassen und danach zu einer heißen Suspension von 1,7 g Tetramsäure 4 (0,009 Mol) in 20 ml Äthanol gegeben. Unter gutem Rühren bildet sich kurzzeitig eine braungelbe Lösung, aus der sich bald eine farblose. pulvrige Substanz abscheidet. Fp. 200° (Zers.). Ausbeute 79 %.

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244,67)

Ber. C 68,83; H 6,56; N 11,47

Gef. C 68,67; H 6,65; N 11,33

UV: λ max 313 nm

IR: 3400 - 2450 (OH, NH); 1660 (CO); 1580 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 8,6 (2H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,1 (t, 1H); 3,6 (s, 2H); 2,4 (m, 6H)

3-Piperidinomethyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (36)

Herstellung analog 35 aus 0,75 ml (~40 %) Formalinlösung (0,011 Mol), 1,06 g Piperidin (0,012 Mol) und 1,7 g Tetramsäure 4 (0,009 Mol). Farbloses Kristallpulver vom Fp. 190° (Zers.). Ausbeute 87 %.

$C_{17}H_{20}N_2O_2$ (284,43)

Ber. C 71,84; H 7,04; N 9,86

Gef. C 71,92; H 7,15; N 9,84

UV: λ max 313 nm

IR: 3400 - 2500 (OH, NH); 1640 (CO); 1580 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 8,3 (2H, D_2O); 7,4 (m, 5H); 6,1 (d, 1H); 3,6 (d, 2H); 2,9 (m4H); 1,4 (m, 6H)

3-(4-Hydroxy-cumarin-3-yl)-methyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (37)

1,22 g des Zwitterions 35 (0,005 Mol), 30 ml Äthanol und 5 ml Methyljodid werden 5 Min. unter Rühren zum Rückfluß erwärmt. Danach werden 0,810 g 4-Hydroxykumarin

(0,005 Mol), gelöst in 30 ml heißem Äthanol, zugegeben. Das Gemisch erhitzt man unter Rückfluß, wobei sich zunächst Tetramethylammoniumiodid und danach beim Erkalten 37 abscheidet. Der Niederschlag wird mit Tetrahydrofuran extrahiert, die Lösung eingedampft und das Rohprodukt aus Dioxan umkristallisiert. Gelbliche Kristalle von Fp. 210° (Zers.). Ausbeute 64 %.

$C_{21}H_{15}NO_5$ (361,39)

Ber. C 69,84; H 4,16; N 3,88

Gef. C 70,20; H 4,30; N 3,85

UV: λ max 320 nm

IR: 3340 (OH); 3200 (NH); 1690, 1670 (CO); 1640 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,6 (s, 3H, D_2O); 7,5 (m, 9H); 6,5 (s, 1H); 3,6 (s, 2H)

5-(2-Oxo-e-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-yl)-methyl-barbitursäure (38)

0,650 g Barbitursäure (0,005 Mol), 0,05 g gepulvertes Natriumhydroxid und 1,22 g des Zwitterions 35 werden in 25 ml Dioxan drei Stunden unter Rückfluß und gutem Rühren erhitzt, wobei Stickstoff eingeleitet wird. Es entweicht Dimethylamin. Nach zwei Stunden ersetzt man mitgerissenes Lösungsmittel (ca. 15 ml Dioxan). Der gebildete Niederschlag wird mit etwas Dioxan/Tetrahydrofuran gewaschen und in 100 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Hierauf gibt man 0,5 ml konz. Salzsäure und etwas Aktivkohle zu und filtriert. Das Filtrat wird erwärmt und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Nach drei Stunden ist die Fällung beendet. Der getrocknete Niederschlag wird in Dioxan heiß gelöst und mit Toluol bis zur Trübung versetzt. Fp. 205° (Zers.). Ausbeute 37 %.

$C_{16}H_{13}N_3O_4$ (311,39)

Ber. C 61,43; H 4,18; N 13,5

Gef. C 60,98; H 4,30; N 13,23

UV: λ max 321 nm

IR: 3400 - 2500 (NH, OH); 1740 (CO) cm^{-1}

NMR: δ 10,8 (s, 3H, D_2O); 9,2 (s, 1H, D_2O); 7,4 (m, 5H); 6,2 (s, 1H); 3,8 (t, 1H); 2,9 (d, 2H)

(2-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-yl)-methyl-acetamido-malonsäurediäthylester (39)

1,22 g des Zwitterions 35 (0,005 Mol), 0,05 g gepulvertes Natriumhydroxid und 1,086 g Acetamidomalonsäurediäthylester werden in 25 ml Dioxan unter Rückfluß und gutem Rühren eineinhalb Stunden erhitzt, wobei Stickstoff eingeleitet wird. Es entweicht laufend Dimethylamin. Nach einer Stunde ersetzt man mitgerissenes Lösungsmittel (ca. 10 ml Dioxan). Im gleichen Maße, in dem sich die Suspension klärt, läßt die Dimethylamin-Entwicklung nach. Zu der Lösung gibt man die gleiche Menge Dimethoxyäthan, 0,5 ml konz. Salzsäure und etwas Aktivkohle und filtriert mehrmals. Das Filtrat wird mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird in Methanol aufgenommen und mit Wasser in der Hitze bis zur Trübung versetzt. Farblose Kristalle vom Fp 167° (Zers.). Ausbeute 42 %.

$C_{21}H_{24}N_2O_7$ (416,43)

Ber. C 60,63; H 5,17; N 6,72

Gef. C 60,23; H 5,35; N 6,38

UV: λ max 320 nm

IR: 3390 (OH); 3220 (NH); 1750, 1730, 1670 (CO); 1620 (C=C)

NMR: δ 10,4 (s, 1H, D_2O); 9m2 (s, 1H, D_2O); 8,0 (s, 1H, D_2O); 7,4 (m, 5H); 6,3 (s, 1H); 4,1 (q, 4H); 3,1 (s, 2H); 1,8 (s, 3H); 1,2 (t, 6H)

3-Isopropyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (40)

Zu 2,27 g von 12 (0,01 Mol) in 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, heiß gelöst, werden 1,0 g Lithiumborhydrid gegeben. Unter Kühlung wird 5 Min. heftig gerührt. Man gießt hierauf die gelbe Lösung in 1 l verdünnte Salzsäure und läßt 30 Min. stehen. Die ausgeflockte Substanz wird getrocknet und aus Benzol rekristallisiert. Farblose Kristalle vom Fp. 137° (Zers.). Ausbeute 64 %.

$C_{14}H_{15}NO_2$ (229,38)

Ber. C 73,43; H 6,59; N 6,11

Gef. C 72,97; H 6,73; N 6,05

UV: λ max 322 nm

IR: 3230 (NH); 1750, 1710 (CO); 1630 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,0 (s, 1H, D_2O); 9,0 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,3 (d, 1H); 3,0 (m, 1, 5
1,2 (d, 6H)

3-Benzyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (41)

Herstellung aus 22 analog 40. Farblose Kristalle (aus Essigester) vom Fp. 215° (Zers.) Ausbeute 58 %.

$C_{18}H_{15}NO_2$ (277,32)

Ber. C 78,03; H 5,45; N 5,06

Gef. C 78,17; H 5,19; N 4,93

UV: λ max 322 nm

IR: 3430 (OH); 3200 (OH); 3000 - 2500 (OH); 1670 (CO); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,7 (s, 1H, D_2O); 9,2 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 10H); 6,3 (s, 1H); 3,7 (s, 2H)

1-Phenyl-5-aza-6-benzyliden-spiro-[2,4]-heptan-4,7-dion (42)

Zur Lösung von 2,75 g der α-Benzylidenverbindung 22 (0,01 Mol) in 60 ml Dioxan wird ein fünffacher Überschuß an ätherischer Diazomethanlösung gegeben. Die rote Lösung wird augenblicklich gelb. Man läßt 5 Stunden stehen, dampft ein und nimmt das entstandene Öl mit heißem Isopropanol auf. Farbloses Pulver (aus Isopropanol) vom Fp. 213° (Zers.). Ausbeute 8 %.

$C_{19}H_{15}NO_2$ (289,33)

Ber. C 79,10; H 5,23; N 4,84

Gef. C 78,89; H 5,17; N 4,50

UV: λ max 325 nm

IR: 3200 (NH); 1740, 1715 (CO); 1640 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,9 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 10H); 6,4 (s, 1H); 3,5 (d, 1H); 2,3 (q, 2H)

4-Acetoxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (43)

0,94 g der Tetramsäure 4 (0,005 Mol) werden in 10 ml Pyridin gelöst. Unter gutem Rühren und Eiswasserkühlung tropft man ein Gemisch aus 0,4 g Acetylchlorid (0,005 Mol) und 2,5 ml Dioxan zu der Pyridinlösung, wobei Pyridiniumchlorid ausfällt. Nach mehrstündigem Stehen fällt man das Produkt mit Wasser aus und trocknet. Gelbe Nadeln aus Essigester vom Fp. 183° (Zers.). Ausbeute 71 %.

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229,24)

Ber. C 68,11; H 4,84; N 6,11

Gef. C 67,80; H 4,79; N 5,84

UV: λ max 334 nm

IR: 3200 (NH); 1780, 1685 (CO); 1595 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,7 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,3 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 2,5 (s, 3H)

4-Propionyloxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (44)

Herstellung aus Propionylchlorid und 4 analog 43. Gelbliche Kristalle aus Benzol vom Fp. 145° (Zers.). Ausbeute 64 %.

$C_{14}H_{13}NO_3$ (243,26)

Ber. C 69,24; H 5,39; N 5,76

Gef. C 68,96; H 5,14; N 5,45

UV: λ max 334 nm

IR: 3200 (NH); 1780, 1685 (CO); 1610, 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,8 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,3 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 2,7 (q, 1H); 1,2 (t, 3H)

3-Acetyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (45)

1,15 g der O-Acatylverbindung 43 (0,005 Mol), 1,0 g zerriebenes Kaliumcarbonat und 0,015 g 4 werden zu 80 ml Essigester gegeben und unter gutem Rühren eine Stunde

gekocht. Die Suspension schüttelt man mit Wasser, filtriert die abgetrennte wäßrige Lösung und gießt sie in eiskalte Salzsäure. Der Niederschlag wird getrocknet und aus Dimethylsulfoxid/Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Fp. 230°, die eine rote $FeCl_3$-Reaktion geben (Zers.). Ausbeute 58 %.

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229,24)

Ber. C 68,11; H 4,84; N 6,11

Gef. C 67,97; H 4,87; N 6,03

UV: λ max 288 nm, 346 nm

IR: 3230 (NH); 1705 (CO); 1585 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,4 (s, 1H, D_2O); 9,3 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,7 (s, 1H); 2,6 (s, 3H)

3-Propionyl-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (46)

Herstellung analog 45 aus 44.

Gelbliche Kristalle aus Dimethylsulfoxid/Methanol vom Fp. 215° (Zers.). Rote $FeCl_3$-Reaktion. Ausbeute 71 %.

$C_{14}H_{13}NO_3$ (243,26)

Ber. C 69,23; H 5,39; N 5,76

Gef. C 69,03; H 5,41; N 5,68

UV: λ max 288 nm, 346 nm

IR: 3220 (NH); 1705 (CO); 1585 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,5 (x, 1H, D_2O); 8,3 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,7 (s, 1H); 3,0 (q, 2H); 1,2 (t, 3H)

3-(1-(Hydroxy-3-oxo-but-1-en-1-yl)-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (47)

0,94 g der Tetramsäure 4 (0,005 Mol) werden in 10 ml Pyridin gelöst. Unter gutem Rühren und Eiswasserkühlung tropft man ein Gemisch aus 0,43 g frisch dest. Diketen und 3 ml Dioxan zu der Pyridinlösung. Nach mehrstündigem Stehenlassen fällt man das Produkt mit überschüssiger Salzsäure unter Eiskühlung. Orangegelbe Kristalle

(aus n-Propanol) vom Fp. 210° (Zers.). Rote $FeCl_3$-Reaktion. Ausbeute 34 %.

$C_{15}H_{13}NO_4$ (271,27)

Ber. C 66,50; H 4,83; N 5,17

Gef. C 66,23; H 4,97; N 5,05

UV: λ max 353 nm

IR: 3220 (NH); 1705 (CO); 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,0 (s, 3H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,5 (1H); 2,2 (s, 3H)

2-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (48)

1,87 g der Tetramsäure 4 (0,01 Mol) werden zu einem Gemisch von 2 g Aluminiumchlorid, 40 ml Nitrobenzol und 0,945 g Chlorameisensäuremethylester (0,01 Mol) gegeben. Unter gutem Rühren erhitzt man eine Stunde auf 60° und schüttelt nach dem Erkalten mit verdünnter Natronlauge aus. Die Wasserphasen werden filtriert und in salzsaures Eiswasser gegossen, wobei sich 48 niederschlägt. Gelbliche Kristalle (aus Äthanol), die sich ab 220° zersetzen. Rote $FeCl_3$-Reaktion. Ausbeute 12 %.

$C_{14}H_{11}NO_4$ (245,24)

Ber. C 63,67; H 4,52; N 5,71

Gef. C 63,51; H 4,47; N 5,56

UV: λ max 341 nm

IR: 3220 (NH); 1720 (CO); 1610 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,3 (s, 2H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,6 (s, 1H); 3,8 (s, 3H)

3-Dimethylamino-methylen-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (51)

1,87 g Tetramsäure 4 (0,01 Mol) werden in 20 ml Dioxan heiß gelöst und mit 4 ml Dimethylformamiddimethylacetal versetzt. Unmittelbar darauf scheiden sich aus der Lösung gelbe Kristalle vom Fp. 265° (Zers.). Ausbeute 73 %.

$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242,57)

Ber. C 69,84; H 5,78; N 11,56

Gef. C 69,31; H 5,76; N 11,67

UV: λ max 315 nm

IR: 3240 (NH); 1700, 1685 (CO); 1630, 1610 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,7 (s, 1H, D_2O); 7,4 (m, 5H); 6,2 (s, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,3 (s, 3H);

NMR bei 160°: 3,5 (s, 6H)

3-Hydroxymethylen-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (52)

1,21 g von 51 (0,005 Mol) werden in 60 ml Methanol und 6 ml 3 N-Natronlauge suspendiert. Die Suspension wird unter gutem Rühren und Rückfluß erhitzt, wobei sie sich klärt. Kurz danach beginnt das farblose Salz von 52 auszufallen; die Reaktion ist nach etwa 3 Stunden beendet. Aus der Lösung des Salzniederschlages erhält man beim Ansäuern reines 52 vom Fp. 215° (Zers.). Ausbeute 87 %.

$C_{12}H_9NO_3$ (215,21)

Ber. C 67,10; H 4,22; N 6,52

Gef. C 67,28; H 4,38; N 6,42

UV: λ max 290 nm

IR: 3320 (OH); 3180 (NH); 1685, 1660 (CO)

NMR: δ 14,5 (s, 1H, D_2O); 10,0 (s, 1H, D_2O); 8,2 (s, 1H); 7,5 (m, 5H); 6,5 (s, 1H)

3-(2-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-yl)-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (53)

0,115 g Natrium (0,005 Grammatom) werden in 30 ml Äthanol gelöst und zu 0,935 g der Tetramsäure 4 (0,005 Mol) gegeben. Die Salzlösung erwärmt man auf 60° und tropft dazu eine Lösung von 0,635 g Jod (0,005 Mol) in 10 ml Äther. Noch während der Reaktion beginnt eine gelbe Substanz auszufallen. Nach 15 Min. saugt man ab und kristallisiert aus Dimethylsulfoxid um. Gelbe Kristalle vom Fp. 360° (Zers.). Ausbeute 23 %.

$C_{22}H_{16}N_2O_4$ (372,43)

Ber. C 70,95; H 4,30; N 7,52

Gef. C 70,96; H 4,35; N 7,61

UV: λ max 339 nm

IR: 3190 (NH); 3000 - 2450 (OH); 1630 (CO); 1580 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,0 - 9,0 (4H, D_2O); 7,3 (m, 10H); 6,4 (s, 2H)

3-(2-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolidin-3-yl)-methylen-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (54)

a) 2,15 g der Hydroxymethylenverbindung 52 (0,01 Mol) werden zu einer Lösung von 1,87 g Tetramsäure 4 (0,01 Mol) in 30 ml Eisessig bei 60° gegeben. Unter Rühren fallen alsbald orangefarbene Kristalle vom Fp. 320° (Zers.) aus. Ausbeute 86 %.

b) 1,87 g der Tetramsäure 4 (0,01 Mol), 30 ml Diäthylenglycoldimethyläther, 3,0 g Orthoameisenäthylester und 2,0 g Essigsäureanhydrid werden unter gutem Rühren auf 120° erhitzt. Nach wenigen Minuten beginnt 54 amorph auszufallen (Zers.). Ausbeute 54 %.

$C_{23}H_{16}N_2O_4$ (384,73)

Ber. C 71,9; H 4,17; N 7,30

Gef. C 71,67; H 4,14; N 7,26

UV: λ max 233, 324, 436 nm

IR: 3250 - 3150 (OH, NH); 1705 (CO); 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,8 (s, 2H, D_2O); 7,5 (m, 10H); 7,7 (s, 2H)

3-(2-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolidin-3-yl)-(4-pyridyl)-methylen-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (55)

2,31 g der Bistetramsäure 27 (0,01 Mol) werden in Dioxan gelöst einen Tag stehengelassen. Der rote Niederschlag wird aus Dimethylsulfoxid/Eisessig umkristallisiert. Fp. 300° (Zers.). Ausbeute 27 %.

$C_{28}H_{19}N_3O_4$ (461,48)

Ber. C 72,83; H 4,21; N 9,08

Gef. C 72,39; H 4,28; N 8,78

UV: λ max 307, 467 nm

IR: 3440 - 3200 (OH, NH); 1705, 1680 (CO); 1585 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,5 (s, 2H, D_2O); 8,5 (d, 2H); 8,0 (d, 2H); 7,4 (m, 10H); 6,15 (s, 2H)

[(2-Oxo-3-acetyl-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-4-yl)-amino] -acetamid (56)

1,21 g des Methyläthers 49 (0,005 Mol), 0,55 g Glycinamidhydrochlorid (0,005 Mol), 50 ml Äthanol und 2,0 g Triäthylamin werden zwei Stunden unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Währenddessen fällt ein weißes Pulver aus. Farblose Kristalle (aus Eisessig) vom Fp. 290° (Zers.). Ausbeute 53 %.

$C_{15}H_{15}N_3O_3$ (285,30)

Ber. C 63,57; H 5,29; N 14,70

Gef. C 63,10; H 5,13; N 14,49

UV: λ max 340 nm

IR: 3400, 3200 (NH); 1680 (CO); 1610 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,5 (s, 4H, D_2O); 7,6 (m, 5H); 6,8 (s, 1H); 4,6 (d, 2H); 2,5 (s, 3H)

[(2-Oxo-3-carbomethoxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-4-yl)-amino] -acetamid (57)

2,59 g des Ester 50 (0,01 Mol) werden mit 50 ml Äthanol, 2,0 g Triäthylamin und 1,1 g Glycinamidhydrochlorid (0,01 Mol) versetzt. Unter Rühren und Rückfluß erhitzt man eine Stunde lang, wobei aus der Lösung ein weißes Pulver ausfällt. Farblose Kristalle (aus Eisessig) vom Fp. 245° (Zers.). Ausbeute 76 %.

$C_{15}H_{15}N_3O_4$ (301,30)

Ber. C 59,80; H 5,00; N 14,95

Gef. C 59,20; H 5,12; N 14,76

UV: λ max 336 nm

IR: 3410, 3200 (NH); 1680 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,0 (s, 4H, D_2O); 6,6 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 3,7 (s, 2H)

N-(2-Oxo-3-acetyl-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-4-yl)-amino-thioharnstoff (58)

1,21 g des Methyläthers 49 (0,005 Mol), 0,457 g Thiosemicarbazid (0,005 Mol) und 50 ml Äthanol werden zwei Stunden unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Währenddessen fällt ein gelbes Pulver aus. Gelbe Kristalle (aus Dimethylformamid/Wasser) vom Fp. 250° (Zers.). Ausbeute 49 %.

$C_{14}H_{14}N_4O_2S$ (302,35)

Ber. C 55,35; H 4,64; N 18,50

Gef. C 54,90; H 4,71; N 18,32

UV: λ max 247, 337 nm

IR: 3360, 3240 (NH); 1705 (CO); 1660 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,0 (s, 1H, D_2O); 7,9 (d, 3H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 7,1 (s, 1H); 2,3 (s, 3H)

[(2-Oxo-3-carboxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-4-yl)-amino]-acetamid (59)

1,5 g des Esters (0,005 Mol), 20 ml wasserfreies Dimethylsulfoxid und 0,7 g Kalium-butylat werden 10 Min. unter Rühren auf 80° erhitzt. Wasserzugabe fällt 59. Farblose Kristalle (aus Eisessig) vom Fp. 310° (Zers.). Ausbeute 58 %.

$C_{14}H_{13}N_3O_4$ (287,27)

Ber. C 58,50; H 4,56; N 14,60

Gef. C 58,31; H 4,49; N 14,57

UV: λ max 330 nm

IR: 3500 - 3200 (COOH, NH); 1720 (CO); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,2 (s, 1H, D_2O); 9,6 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,6 (s, 1H); 4,0 (q, 2H)

2-Phenyl-4-methyl-7-benzyliden-pyrrolino[3,4-e]-pyrimidin-5-on (60)

1,21 g des Methyläthers 49 (0,005 Mol), 40 ml Methanol und 0,9 g Benzamidin (0,0075 Mol) werden unter Rückfluß erhitzt. Nach 5 Min. fällt ein farbloses Pulver aus. Farblose Kristalle (aus Dimethylsulfoxid) vom Fp. 320° (Zers.). Ausbeute 81 %.

$C_{20}H_{15}N_3O$ (313,36)

Ber. C 72,60; H 5,17; N 12,68

Gef. C 72,31; H 5,48; N 12,40

UV: λ max 239, 302, 352 nm

IR: 3200 (NH); 1710 (CO); 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 8,3 (s, 1H, D_2O); 7,7 (m, 10H); 7,3 (s, 1H); 3,0 (s, 3H)

4-Methyl-5-oxo-7-benzyliden-pyrrolino[4,3-b]pyron-(2) (61)

Eine filtrierte Lösung von 1,4 g Aluminiumchlorid in 20 ml Dioxan wird mit 1,7 g Acetessigsäuremethylester (0,015 Mol) versetzt (Salzniederschlag) und nach Zugabe von 0,94 g der Tetramsäure 4 (0,005 Mol) unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach einiger Zeit fällt ein gelbes Pulver aus. Gelbe Kristalle (aus Dioxan oder Dimethylsulfoxid) vom Fp. 330° (Zers.). Ausbeute 41 %.

$C_{14}H_{11}NO_3$ (241,24)

Ber. C 69,80; H 4,61; N 5,81

Gef. C 69,43; H 4,601; N 5,73

UV: λ max 361 nm

IR: 3200 (NH); 1740, 1700 (CO); 1650 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,7 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,7 (s,1H); 6,2 (q, 1H); 2,5 (d, 3H)

4-Phenyl-5-oxo-7-benzyliden-pyrrolino[4,3-b]pyron-(2) (62)

2,5 g einer 85 %igen Polyphosphorsäure und 10 g 85 %ige Phosphorsäure werden vermischt. Unter Erwärmen löst man darin 2,672 g Benzoylessigsäuremethylester (0,015 M

und 0,94 g der Tetramsäure 4 (0,005 Mol) auf und rührt bei 70 - 80° eine Stunde lang. Die viscose Masse wird in Eiswasser gegossen und mit überschüssiger Natronlauge versetzt. Den Niederschlag saugt man sofort ab und wäscht mit Wasser. Grünliche, filzige Kristalle (aus Essigester) vom Fp. 280° (Zers.). Ausbeute 32 %.

$C_{20}H_{12}NO_3$ (315,33)

Ber. C 76,20; H 4,14; N 4,44

Gef. C 76,43; H 4,22; N 4,15

UV: λ max 292, 368 nm

IR: 3200 (NH); 1750, 1700 (CO); 1650, 1620 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,3 (s, 1H, D_2O); 7,7 (s, 1H); 6,3 (s, 1H)

3-N-(2-Aminophenyl)-aminomethylen-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (63)

1,21 g von 51 (0,005 Mol), 1,5 g o-Phenylendiamin und 35 ml Methanol werden unter Rückfluß erhitzt. 51 ist in Methanol nur mäßig löslich, wird aber in 15 Min. zu einem gelben, schwerlöslichen Pulver umgesetzt. Gelbe Kristalle (aus Dimethylsulfoxyd) vom Fp. 220° (Zers.). Ausbeute 81 %.

$C_{18}H_{15}N_3O_2$ (305,34)

Ber. C 71,02; H 4,93; N 13,75

Gef. C 70,56; H 4,76; N 14,01

UV: λ max 314 nm

IR: 3400, 3200 (OH); 1700 (CO); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,8 (d, 2H, D_2O); 7,5 (m, 10H); 6,4 (s, 1H); 5,2 (D_2O)

1,6-Bis(2,4-dioxo-5-benzyliden-pyrrolidin-3-yliden)-2,5-diaza-hexan (64)

1,21 g von 51 (0,005 Mol), 2,0 g Äthylendiamin (0,02 Mol) und 40 ml Methanol werden unter Rückfluß erhitzt. Nach etwa 15 Min. hat sich 64 abgeschieden. Farblose Kristalle (aus Eisessig) vom Fp. 370° (Zers.). Ausbeute quant.

$C_{26}H_{22}N_4O_4$ (312,29)

Ber. C 68,93; H 4,85; N 12,35

Gef. C 68,66; H 4,71; N 12,55

UV(Eisessig): λ max 335 nm

IR: 3350 - 3160 (NH); 1710, 1690 (CO); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: (CF_3COOD): δ 8,0 (s, 2H); 7,4 (s, 10H); 7,0 (s, 2H)

5-Benzyliden-3-N-(carboxymethyl)-aminomethylen-pyrrolidin-2,4-dion (65)

1,21 g von 51 (0,005 Mol) und 1,5 g Natrium-aminoacetat (0,02 Mol) werden in 30 ml Dimethylsulfoxyd 15 Min. auf 120° erhitzt. Durch Eingießen in verdünnte Salzsäure wird ein schmutzig weißes Pulver gefällt. Farblose Kristalle (aus Ameisensäure) vom Fp. 290° (Zers.). Ausbeute 63 %.

UV: λ max 310 nm

IR: 3310 (NH); 1720, 1700 (CO); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,6 u. 9,8 (d, 2H, D_2O); 7,5 (m, 6H); 6,3 (d, 1H); 4,3 (q, 2H)

2-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-carbaldehydoxim (66)

2,15 g der Hydroxymethylenverbindung 52 (0,01 Mol) werden zu einer Lösung von 2,15 g Hydroxylaminhydrochlorid in 60 ml Äthanol gegeben und zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich eine gelbe, filzige Substanz ab. Gelbe Kristalle (aus Äthanol) vom Fp. 220° (Zers.). Grüne $FeCl_3$-Reaktion. Ausbeute 66 %.

$C_{12}H_{10}N_2O_3$ (230,22)

Ber. C 62,65; H 4,38; N 12,15

Gef. C 62,31; H 4,55; N 11,90

UV: λ max 333 nm

IR: 3400 - 2900 (OH, NH); 1700 (CO); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,8 (s, 1H, D_2O); 7,5 (5, H); 6,4 (s, 1H)

2-Oxo-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-carbaldehyd-phenylhydrazon (67)

1,21 g 51 (0,005 Mol) werden in 5 ml Eisessig suspendiert. Dazu gibt man eine Lösung von 2,0 g Phenylhydrazin in 2 ml Eisessig und 8 ml Wasser. Unter Rühren erhitzt man 30 Min. auf 100°. Die ausgefallene Substanz kristallisiert man aus n-Butanol um. Gelbe Kristalle vom Fp. 225° (Zers.). Ausbeute 74 %.

$C_{18}H_{15}N_3O_2$ (305,33)

Ber. C 70,18; H 4,96; N 13,89

Gef. C 70,13; H 4,87; N 13,94

UV: λ max 347 nm

IR: 3240 (NH); 1700 (CO); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,7 (s, 1H, D_2O); 8,4 (s, 2H, D_2O); 7,5 (m, 11H); 6,4 (d, 2H); 3,9 (s, 3H)

2-Oxo-4-methoxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-3-carbaldehyd-phenylhydrazon (68)

1,52 g 67 (0,005 Mol) werden in warmem Tetrahydrofuran gelöst und mit überschüssiger, ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 20 Min. dampft man ein und läßt das rote Öl erstarren. Orangefarbene Kristalle (aus n-Butanol) vom Fp. 175° (Zers.). Ausbeute 83 %.

$C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319,36)

Ber. C 71,52; H 5,36; N 13,14

Gef. C 71,18; H 5,47; N 12,88

UV: λ max 345 nm

IR: 3190 (NH); 1700 (CO); 1655, 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 8,5 (2H, D_2O); 7,5 (m, 11H)

3-Aminocarbonyl-5-oxo-7-benzyliden-pyrrolino[4,3-b]pyron-(2) (70)

Zur Lösung von 0,175 g Natrium (0,0075 Grammatom) in 60 ml Äthanol werden 0,420 g Cyanacetamid gegeben (Salzbildung). Zu der Suspension gibt man 1,21 g 51

(0,005 Mol) und erhitzt unter Rückfluß und Rühren 10 Min. lang, wobei ein gelbes Salz ausfällt (69). Dies wird in eine Mischung von Dimethylsulfoxid und verdünnter Salzsäure gegeben und einen Tag lang stehengelassen. Der gelbe Niederschlag läßt sich aus Ameisensäure umkristallisieren. Orangefarbene Kristalle vom Fp. 290° (Zers.). Ausbeute 41 %.

$C_{15}H_{10}N_2O_4$ (282,24)

Ber. C 63,89; H 3,45; N 9,94

Gef. C 63,56; H 3,63; N 9,94

UV: λ max 286, 389 nm

IR: 3440, 3200 (NH); 1700 (CO); 1645, 1610 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,5 - 9,5 (s, 1H, D_2O); 8,2 (s, 1H)

3-Isonitroso-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (71)

0,94 g Tetramsäure 4 (0,005 Mol) werden in 10 ml Eisessig suspendiert und eine Lösung von 0,380 g Natriumnitrit (0,006 Mol) in 5 ml Wasser unter Rühren zugetropft (Eisbad). Nach halbstündigem weiterem Rühren wird der rote Niederschlag abgenutscht. Rote Kristalle (aus Äthanol) vom Fp. 205° (Zers.). Ausbeute 66 %.

$C_{11}H_8N_2O_3$ (216,19)

Ber. C 61,10; H 3,70; N 12,94

Gef. C 60,70; H 3,82; N 13,04

UV: λ max 300 nm

IR: 3200 (NH); 1740, 1715 (CO); 1635 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 14,5 (s, 1H, D_2O); 11,0 (s, 1H, D_2O); 7,6 (m, 5H); 6,5 (d, 1H)

Hydrochlorid von 3-Amino-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (72)

1,08 g der Isonitrosotetramsäure 71 (0,005 Mol) werden zu 30 ml konz. Salzsäure und 6,0 g Zinngranulat gegeben und 30 Min. gut gerührt. Wenn die rote Farbe vollständig verschwunden ist, ist die Reduktion beendet (etwa 30 Min.). Der Niederschlag,

das Hydrochlorid des Aminoenols 72, wird auf einer Glasfritte abgesaugt, mit wenig konz. Salzsäure gewaschen und schnell getrocknet. Zur Reinigung löst man das Salz in Methanol und gibt sofort etwas konz. Salzsäure hinzu, worauf farblose Kristalle vom Fp. 240° (Zers.) ausfallen. Ausbeute 83 %.

$C_{11}H_{11}ClN_2O_2$ (238,67)

Ber. C 55,3; H 4,64; N 11,72; Cl 14,83

Gef. C 55,59; H 4,89; N 11,86; Cl 14,36

UV: λ max 321 nm

IR: 3350 (OH); 3060, 2920 (NH_3+); 1700 (CO); 1670, 1655 (C=C) cm^{-1}

3,7-Dibenzyliden-dipyrrolino-[3,4-b, 3,4-e]pyrazin-1,5-dion (73)

2,38 g (0,01 Mol) des Hydrochlorids von 72 werden mit 0,77 g Ammoniumacetat (0,01 Mol) und 15 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Diese Mischung erhitzt man langsam unter Einleiten von Sauerstoff und gutem Rühren zum Sieden. Die Lösung färbt sich dabei zunächst rot und wird dann braun. Darauf läßt man abkühlen. Nach einiger Zeit kristallisiert eine gelbe Substanz vom Fp. 400° (Zers.). Ausbeute 57 %.

$C_{22}H_{14}N_4O_2$ (366,38)

Ber. C 72,0; H 3,82; N 15,2

Gef. C 71,7; H 4,01; N 15,1

UV: λ max 296, 355 nm

IR: 3200 (NH); 1730 (CO); 1650 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 11,4 (s, 2H, D_2O); 7,6 (m, 10H); 7,4 (s, 2H)

3-Acetamino-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (74)

1,19 g des Hydrochlorids von 72 (0,005 Mol) werden zu einer Mischung aus 40 ml Wasser, 2 g Natriumacetat und 3,0 g Essigsäureanhydrid gegeben. Hierauf wird schnell gerührt und mit Eiswasser gekühlt. Nach einer halben Stunde filtriert man den Niederschlag ab. Gelbe Nadeln (aus Äthanol) vom Fp. 240° (Zers.). Ausbeute 87 %.

$C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244,25)

Ber. C 64,00; H 4,95; N 11,45

Gef. C 63,71; H 4,83; N 11,29

UV: λ max 326 nm

IR: 3400 (OH); 3240 (NH); 1690, 1660 (CO); 1640 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,0 (s, 1H, D_2O); 9,8 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,4 (s, 1H); 2,3 (s, 3H)

3-Diazo-5-benzyliden-pyrrolidin-2,4-dion (75)

1,19 g des Hydrochlorids von 72 (0,005 Mol) werden in 80 ml Methanol gelöst und dazu sofort 3 ml konz. Salzsäure zur Stabilisierung zugegeben. Eine bereitgestellte Lösung von 0,360 g Natriumnitrit in 4 ml Wasser wird unmittelbar darauf unter gutem Rühren und Eiswasserkühlung zugetropft. Die dabei ausfallende gelbe Substanz läßt sich aus Methanol umkristallisieren. Fp. 226° (Zers.). Ausbeute 59 %.

$C_{11}H_7N_3O_2$ (213,19)

Ber. C 61,78; H 3,31; N 19,73

Gef. C 61,49; H 3,11; N 19,57

UV: λ max 233, 263, 289, 338 nm

IR: 3290 (NH); 2165 (N N); 1725 (CO); 1700 (CO); 1635 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,2 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,5 (s, 1H)

3,4-Dihydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (76)

1,070 g des Diazoketon 75 (0,005 Mol) werden mit konz. Schwefelsäure zunächst zu einer Paste verrieben (Reibschale) und mit dem Rest von insgesamt 54 ml konz. Schwefelsäure in ein 100 ml Kölbchen überführt. Das Kölbchen wird in ein Glyzerinbad gegeben und langsam 28 ml Wasser unter gutem Rühren zur Mischung getropft. Hierauf erwärmt man auf 80°, setzt einen Schliffhahn mit Schlauch auf, der in einer pneumatischen Wanne (Meßzylinder) endet. Nun erhitzt man unter gutem Rühren weiter auf 105° und treibt dadurch in 25 Min. 120 ml Stickstoff über. Die heiße Lösung

wird sofort in ca. 200 ml Eiswasser gegossen. Der schmutzigweiße Niederschlag wird getrocknet, in der gerade ausreichenden Menge Ameisensäure heiß gelöst und über Aktivkohle zweimal heiß filtriert. Beim Abkühlen erhält man hellgelbe Kristalle vom Fp. 200° (Zers.). Ausbeute 28 %.

$C_{11}H_9NO_3$ (203,20)

Ber. C 65,10; H 4,47; N 6,91

Gef. C 65,21; H 4,52; N 6,89

UV: λ max 319 nm

IR: 3450, 3350 (OH); 3100 - 3200 (NH); 1700 (CO); 1620, 1635 (C=C) cm^{-1}

NMR: s. Abb. 7

3-(2-Oxo-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-4-yl)-4-hydroxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (77)

1,87 g Tetramsäure 4 (0,01 Mol), 0,077 g Ammoniumacetat (0,001 Mol) und 25 ml Eisessig werden eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert gelbe Substanz aus. Gelbe Kristalle (aus Eisessig) vom Fp. 255° (Zers.). Ausbeute 37 %.

$C_{22}H_{16}N_2O_3$ (356,38)

Ber. C 74,24; H 4,49; N 7,87

Gef. C 74,51; H 4,41; N 7,86

UV: λ max 339 nm

IR: 3200 (NH); 3400 - 3100 (OH); 1690 (CO); 1620, 1630 (C=C) cm^{-1}

NMR: s. Abb. 8

3-(2-Oxo-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-4-yl)-4-methoxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (78)

1,78 g Anhydrotetramsäure 77 (0,005 Mol) werden in überschüssige ätherische Diazomethanlösung eingerührt. Nach kurzer Zeit fällt ein gelbes Pulver aus. Nach 10 Minuten saugt man ab und wäscht mit Äther. Fp. 265° (Zers.). Ausbeute 78 %.

$C_{23}H_{18}N_2O_3$ (370,12)

Ber. C 74,65; H 4,87; N 7,57

Gef. C 74,29; H 4,73; N 7,41

UV: λ max 337 nm

IR: 3200 (NH); 1670 - 1690 (CO); (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 10,0 (s, 1H, D_2O); 9,7 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 10H); 6,3 (s, 1H); 6,2 (s, 1H); 6,0 (s, 1H); 3,9 (s, 3H)

Hydrogensulfat des 2-Phenyl-7-benzyliden-Δ^2-oxazolin-5-on (83)

4,98 g stabiles Benzalazlacton (0,02 Mol) werden in 40 ml 80 %iger Schwefelsäure gelöst, durch eine Glasfritte gefiltert und im verschlossenen Kolben über Nacht bei + 5° stehengelassen. Man saugt die ausgefallenen, gelben Kristallnadeln scharf ab und wäscht mit wenig trockenem Chloroform. Fp. 180° (Zers.). Ausbeute 24 %.

$C_{16}H_{11}NO_2H_2SO_4$ (347,45)

Ber. C 55,01; H 3,77; N 4,06

Gef. C 55,08; H 3,91; N 4,15

Das UV-Spektrum in Tetrahydrofuran ist identisch mit dem des labilen Benzalazlaktons.

Tetrafluoroborat des 2-Phenyl-4-benzyliden-Δ^2-oxazolin-5-on (84)

2,49 g stabiles Benzalazlakton (0,01 Mol) werden in 20 ml handelsüblichem Methylenchlorid gelöst und mit 2,0 g Triaethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt. Nach zwei Tagen hatten sich grüngelbe Kristalle abgeschieden, die sich ab 185° zersetzen. Ausbeute 6 %.

$C_{16}H_{11}NO_2 \cdot HBF_4$ (279,93)

Ber. C 68,30; H 4,39; N 5,00

Gef. C 68,02; H 4,38; N 4,77

Das UV-Speltrum in Tetrahydrofuran ist identisch mit dem des labilen Benzalazlaktons.

4-Methoxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (85)

1,84 g der Tetramsäure 4 (0,01 Mol) werden in Methanol heiß gelöst und Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Anschließend erhitzt man unter Rückfluß zwei Stunden, dampft ein und extrahiert mit verdünnter Natronlauge restliche Ausgangsverbindung. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Gelbliche Kristalle von Fp. 179° (Zers.). Ausbeute 31 %.

$C_{12}H_{11}NO_2$ (201,23)

Ber. C 71,63; H 5,51; N 6,96

Gef. C 71,23; H 5,41; N 6,79

UV: λ max 323 nm

IR: 3200 (NH); 1676 (CO); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,5 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,2 (s, 1H); 5,3 (s, 1H); 3,9 (s, 3H)

4-Äthoxy-5-benzyliden-Δ^3-pyrrolin-2-on (86)

Herstellung analog 84 aus 1,87 g der Tetramsäure 4 und Äthanol. Gelbliche Kristalle (aus Essigester) vom Fp. 160° (Zers.). Ausbeute 37 %.

$C_{13}H_{13}NO_2$ (215,49)

Ber. C 72,6; H 6,05; N 6,52

Gef. C 72,28; H 6,27; N 6,29

UV: λ max 323 nm

IR: 3200 (NH); 1676 (CO); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR: δ 9,6 (s, 1H, D_2O); 7,5 (m, 5H); 6,18 (s, 1H); 5,4 (s, 1H); 4,2 (q, 2H); 11,4 (t, 3H)

Bestimmung der pK-Werte

Die Aciditätskonstante wurde durch Ermittlung des pK-Wertes am Halbneutralisationspunkt an der Titrationskurve der jeweiligen Substanz bestimmt.

Nach der Beziehung

$$pK = - \log K = \log \frac{HA}{A^-} + pH$$

ist am Halbneutralisationspunkt pK = pH.

Verfahren: Es wurden jeweils 10^{-5} Mol/50 g Lösungsmittel titriert. Dazu wurden $2 \cdot 10^{-4}$ Mol in 100 ml Äthanol gelöst. Von dieser Maßlösung wurden jeweils 5 ml entnommen und mit 5 ml einer alkoholischen Lithiumchloridlösung (5 g Lithiumchlorid p. A./250 ml Äthanol) versetzt. Nach Zugabe der berechneten Äthanol- und Wassermenge wurde unter Stickstoffbegasung titriert. Als Elektroden dienten zwei Glaselektrod und eine Kalomelelektrode als Bezugselektrode (s. phys. Meßgeräte).

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der α-unsubstituierten γ-Benzylidentetramsäure lassen sich Verbindungen synthetisieren, die entweder Strukturelemente von in der Natur vorkommenden Tetramsäuren enthalten oder in ihrem Aufbau Arzneistoffen ähneln. Im einzelnen wird die Reaktionsfähigkeit der CH-aciden Ausgangsverbindung anhand folgender Umsetzungen untersucht:

1. Mit Aldehyden und Ketonen bilden sich Knoevenagel-Kondensate oder Michael-Addukte. Es wird festgestellt, welcher Art der Substituenteneinfluß der Carbonylkomponenten sein muß, damit das eine oder andere Produkt entstehen kann.

2. Mit Formaldehyd und Aminen entstehen Mannich-Basen, die sich mit CH-Aciden zu α-Alkyltetramsäuren umsetzen lassen.

3. Die Aldolkondensate der Ausgangsverbindung werden mit Lithiumborhydrid zu α-Alkyltetramsäuren reduziert.

4. Säurechloride ergeben die O-Acylprodukte, die sich zu α-Acyltetramsäuren umlagern lassen. Durch Formylierung der unsubstituierten γ-Benzylidentetramsäure und Spektrenvergleich können die Tautomerieverhältnisse der α-Acyltetramsäuren geklärt werden.

5. Versuche, einen Fünf- oder Sieben-Ring zu annellieren, scheitern, (z.T. wegen der Starrheit des Lactamringes). Die Cyclisierung gelingt aber, wenn ein Sechs-Ring mit aromatischem Charakter angegliedert wird.

6. Über die α-Isonitrosotetramsäure und α-Aminotetramsäure erhält man ein Diazoketon, das zum Tetramsäureredukton gespalten werden kann.

Ferner wird die Herstellung der α-unsubstituierten γ-Antipyrylmethylentetramsäure beschrieben.

Die bei den Synthesen anfallenden Fragen werden durch weitere Umsetzungen und spektrometrische Untersuchungen geklärt, wodurch eine allgemeine Betrachtung der chemischen Eigenschaften ungesättigter Tetramsäuren möglich wird. Die Schwerpunkte sind: Tautomerie, sterische Verhältnisse und Elektronenverteilung. Die Bestimmung der Aciditätskonstanten einiger repräsentativer Verbindungen rundet das Bild von den Eigenschaften der Tetramsäuren ab.

Die neuen Verbindungen werden gegenwärtig pharmakologisch getestet.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Spector W.S. Handbook of Toxicology, Bd. 1 "Antibiotica", W. B. Saunders Co., Philadelphia 1957

2) Rosett T., R.H. Sankhala, C.E. Stickings, M.E.K. Taylor, R. Thomas, Biochem. J. 67, 390 (1957)

3) R. Younger, J.S. Virology 40, 335-343 (1970)

4) K.K. Harigel, Diss. München 1967

5) Isoo Ito, J. Pharm. Soc. Japan 76, 167 (1956)

6) H.D. Stachel, K.K. Harigel, Arch. Pharm. 302, 654 (1969)

7) G. Papenberg, Diss. München 1971

8) H. Hellmann, D. Dietrich, Liebigs Ann. Chemie 632, 73 (1960)

9) H. Hellmann, Angew. Chem. 65, 473 (1953)

10) H.R. Snyder a. L. Katz, J. Amer. chem. Soc. 69, 3140 (1947)

11) W. Back, E. Mutschler, Arch. Pharm. 300, 956 (1967)

12) R. Gompper, Chem. Ber. 93, 187 (1960)

13) H. Henecka, Chemie der ß-Dicarbonylverbindungen Springer Verlag, Berlin 1950

14) B. Eistert, H. Elias, E. Kosch, R. Wollheim, Chem. Ber. 92, 130 (1959)

15) H. v. Euler, B. Eistert, Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1957

16) K. Schank, Synthesis (1972), 4, 176

17) M. Regnitz, G. Heck Chem. Ber. 97, 1482 (1964)

18) L.J. Haynes, J.R. Plimmer, Quart. Reviews (chem. Soc. London) 14, 292 (1960)

19) O. Dimroth, Liebigs Ann. Chemie 377, 145 (1910)

20) L. Wolff, Liebigs Ann. Chemie 315, 145 (1903)

21) H. A. Staab, Einführung in die theor. org. Chemie, S. 379
Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr., 1962

22) S. Tatsuoko, A. Morimoto, J. Pharm. Soc. Japan 70, 2531 (1950);
Chem. Abstr. 45, 1541 (1951)

23) N. K. Kochetkov, E. I. Budovskii, J. Gen. Chem. (UdSSR) 30, 2557 (1960)

24) R. Filler, R. E. Buckles, L. Hilfram, J. Org. Chem. 17, 233 (1952)

25) K. Brocklehurst, H. S. Price, K. Williamson, Chem. Com (15), 884 (1968)

26) M. Jungkenn, geplante Diss. 1973 (München)

27) G. v. Boyd, Chem. Com. (22), 1402 (1968)

28) Rasmussen, Brattain, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1073 (1949)

29) R. B. Woodward, J. Amer. Chem. Soc., 1123 (1941)

30) L. Fieser, Natural Products related to Phenantrene
Reinhold, New York, 1949, p. 148

31) H. A. Staab, Einführung in die theor. org. Chemie S. 135

32) D. Bretternitz, Diss. München 1972

33) M. Haas, Geplante Diss. München 1973

34) H. F. Ebel, Die Acidität der CH-Säuren, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart (1969)

35) G. Schwarzenbach, E. Felder, Helv. chim. Acta 27, 1706 (1944)

LEBENSLAUF

Hans Burghard	geboren am 31. 1. 1943 in München als Sohn des Dipl. -Ingenieurs Ludwig Burghard und seiner Ehefrau Gundelinde, geb. Vogl
Schulbildung:	September 1949 - Juli 1953 Volksschule in Reisensburg/Schwaben September 1953 - Juli 1957 Staatl. Gymnasium Günzburg/Schwaben September 1957 - Juli 1963 Theresien-Gymnasium München
Reifeprüfung:	17. Juli 1963 in München
Praktikantenzeit:	Oktober 1963 - September 1965 St. Ulrichs-Apotheke München. Apotheker D. Schrödl
Pharmazeutisches Vorexamen:	20. September 1965 in München
Studium der Pharmazie:	WS 1965/66 - SS 1968 Universität München
Pharmazeutische Prüfung:	8. November 1968 Universität München
Kandidatenzeit:	November 1968 St. Ulrichs-Apotheke München Dezember 1968 - April 1969 Oberländer Apotheke München
Promotion:	Seit April 1969 unter Anleitung von Prof. H. D. Stachel, Seit Oktober 1969 Verwalter einer Wissenschaftlichen Assistentenstelle